

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing: 08 March 2001 (08.03.01)	
International application No.: PCT/JP00/05743	Applicant's or agent's file reference: YCT-504
International filing date: 25 August 2000 (25.08.00)	Priority date: 27 August 1999 (27.08.99)
Applicant: TAKAYAMA, Hiroaki et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:
25 August 2000 (25.08.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

Form PCT/IB/331 (July 1992)

3869965

BEST AVAILABLE COPY

E P

U S

特許協力条約

P

国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
[PCT18条、PCT規則43、44]

出願人又は代理人 の書類記号 YCT-504	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220) 及び下記5を参照すること。		
国際出願番号 PCT/JP00/05743	国際出願日 (日.月.年) 25.08.00	優先日 (日.月.年) 27.08.99	
出願人(氏名又は名称) 中外製薬株式会社			

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 3 ページである。

この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。
 この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。
 この国際出願に含まれる書面による配列表

この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. 発明の單一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は 出願人が提出したものと承認する。

次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は 出願人が提出したものと承認する。

第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 図とする。 出願人が示したとおりである。

なし

出願人は図を示さなかった。

本図は発明の特徴を一層よく表している。

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int.Cl. C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS(STN), REGISTRY(STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 5877168, A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha) 2.5月.1999(02.05.99) (ファミリーなし)	1~8
X A	WO, 96/01811, A1 (THE JOHNS-HOPKINS UNIVERSITY) 25.1月.1996(25.01.96) (ファミリーなし)	1~6 7~8
X	JP, 6-41059, A (中外製薬株式会社) 15.2月.1994(15.02.94) (ファミリーなし)	1~8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示す
もの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日
以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行
日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する
文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって
出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論
の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明
の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以
上の文献との、当業者にとって自明である組合せに
よって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28.11.00

国際調査報告の発送日

1998年11月

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

本堂 裕司

印

4H 9049

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
X	ONO, Yoshiyuki et al, "Synthetic studies of vitamin D analogs. XXIV. synthesis of active vitamin D ₃ analogs substituted at the 2 β -position and their preventive effects on bone mineral loss in ovariectomized rats", Chem. Pharm. Bull., 1997, Vol. 45 No. 10, p. 1626-1630	1 ~ 8
P X	SUHARA, Yoshitomo et al, "Syntheses and biological evaluation of novel 2 α -substituted 1 α , 25-dihydroxyvitamin D ₃ analogues", Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, Vol. 10 No. 10, p. 1129-1132	1 ~ 8

特許協力条約

PCT

国際予備審査報告

REC'D 10 JUN 2001
WIPO PCT

(法第12条、法施行規則第56条)
〔PCT36条及びPCT規則70〕

出願人又は代理人 の書類記号 YCT-504	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知（様式PCT/IPEA/416）を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP00/05743	国際出願日 (日.月.年) 25.08.00	優先日 (日.月.年) 27.08.99
国際特許分類 (IPC) Int.Cl. C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02		
出願人（氏名又は名称） 中外製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。

2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 3 ページからなる。

この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関に対して訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面も添付されている。
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)
この附属書類は、全部で _____ ページである。

3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。

I 国際予備審査報告の基礎
II 優先権
III 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
IV 発明の単一性の欠如
V PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
VI ある種の引用文献
VII 国際出願の不備
VIII 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 25.08.00	国際予備審査報告を作成した日 15.05.01
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員） 本堂 裕司 印 電話番号 03-3581-1101 内線 3443

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。PCT規則70.16, 70.17)

X 出願時の国際出願書類

<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書 第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 請求の範囲 第 _____	項、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____	ページ/図、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____	ページ/図、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 図面 第 _____	ページ/図、	付の書簡と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	出願時に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
<input type="checkbox"/> 明細書の配列表の部分 第 _____	ページ、	付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
- PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
- 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- この国際出願に含まれる書面による配列表
- この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
- 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
- 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
- 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記録した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- 明細書 第 _____ ページ
- 請求の範囲 第 _____ 項
- 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならず、本報告に添付する。)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	有
	請求の範囲	無
進歩性 (I S)	請求の範囲	有
	請求の範囲	無
産業上の利用可能性 (I A)	請求の範囲	有
	請求の範囲	無

2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

文献1 : US, 5877168, A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha)

2.5月. 1999(02.05.99) (ファミリーなし)

文献2 : WO, 96/01811, A1 (THE JOHNS-HOPKINS UNIVERSITY)

25.1月. 1996(25.01.96) (ファミリーなし)

文献3 : JP, 6-41059, A (中外製薬株式会社)

15.2月. 1994(15.02.94) (ファミリーなし)

文献4 : ONO, Yoshiyuki et al,

"Synthetic studies of vitamin D analogs. XXIV. synthesis of active vitamin D₃ analogs substituted at the 2 β -position and their preventive effects on bone mineral loss in ovariectomized rats", Chem. Pharm. Bull., 1997, Vol. 45 No. 10, p. 1626-1630

請求の範囲1～8に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献1の特許請求の範囲および実施例に記載されているから、新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲1～6に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献2の特許請求の範囲および実施例に記載されているから、新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲1～8に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献3の特許請求の範囲および実施例に記載されているから、新規性及び進歩性を有さない。

請求の範囲1～8に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献4のChrart 1～4およびExperimentalに記載されているから、新規性及び進歩性を有さない。

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

SHAMOTO, Ichio
 Yuasa and Hara
 New Otemachi Building, Section 206
 2-1, Otemachi 2-chome
 Chiyoda-ku, Tokyo 100-0004
 JAPON

Date of mailing (day/month/year) 21 December 2001 (21.12.01)	
Applicant's or agent's file reference YCT-504	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP00/05743	International filing date (day/month/year) 25 August 2000 (25.08.00)
Applicant CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA et al	

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,AT,AU,CA,CH,CN,CZ,FI,KP,NO,NZ,RO,RU,SK,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CR,CU,DE,DK,DM,DZ,EE,ES,GB,GD,GE,GH,GM,HR,
 HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, PL, PT,
 SD, SE, SG, SI, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Elliott PERETTI
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.83.38

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference YCT-504	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP00/05743	International filing date (day/month/year) 25 August 2000 (25.08.00)	Priority date (day/month/year) 27 August 1999 (27.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 401/00, A61K 31/592, A61P 3/02, 3/14, 35/00, 37/02		
Applicant	CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25 August 2000 (25.08.00)	Date of completion of this report 15 May 2001 (15.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

the international application as originally filed

the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

the claims:

pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

the drawings:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

contained in the international application in written form.
 filed together with the international application in computer readable form.
 furnished subsequently to this Authority in written form.
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	YES
	Claims	1~8
Inventive step (IS)	Claims	YES
	Claims	1~8
Industrial applicability (IA)	Claims	YES
	Claims	NO

2. Citations and explanations

Document 1: US, 5877168, A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), 2 May 1999 (02.05.99), (Family: none)

Document 2: WO, 96/01811, A1 (The Johns-Hopkins University), 25 January 1996 (25.01.96), (Family: none)

Document 3: JP, 6-41059, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 February 1994 (15.02.94), (Family: none)

Document 4: Ono, Yoshiyuki et al., "Synthetic studies of vitamin D analogs. XXIV. Synthesis of active vitamin D₃ analogs substituted at the 2 β -position and their preventive effects on bone mineral loss in ovariectomized rats," Chem. Phar. Bull., 1997, Vol. 45, No. 10, p. 1626-1630

The inventions described in claims 1 to 8 are described in the claims and working examples of document 1 cited in the ISR, and thus do not appear to possess novelty or involve an inventive step.

The inventions described in claims 1 to 6 are described in the claims and working examples of document 2 cited in the ISR, and thus do not appear to possess novelty or involve an inventive step.

The inventions described in claims 1 to 8 are described in the claims and working examples of document 3 cited in the ISR, and thus do not appear to possess novelty or involve an inventive step.

The inventions described in claims 1 to 8 are described in Charts 1 to 4 and the experiments of document 4 cited in the ISR, and thus do not appear to possess novelty or involve an inventive step.

117
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference YCT-504	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP00/05743	International filing date (day/month/year) 25 August 2000 (25.08.00)	Priority date (day/month/year) 27 August 1999 (27.08.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 401/00, A61K 31/592, A61P 3/02, 3/14, 35/00, 37/02		
Applicant	CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA	

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.
<input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25 August 2000 (25.08.00)	Date of completion of this report 15 May 2001 (15.05.2001)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

the international application as originally filed
 the description:

pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
 the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
 the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

contained in the international application in written form.
 filed together with the international application in computer readable form.
 furnished subsequently to this Authority in written form.
 furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
 The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
 The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

the description, pages _____
 the claims, Nos. _____
 the drawings, sheets/fig. _____

5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	_____	YES
	Claims	1~8	NO
Inventive step (IS)	Claims	_____	YES
	Claims	1~8	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1~8	YES
	Claims	_____	NO

2. Citations and explanations

Document 1: US, 5877168, A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), 2 May 1999 (02.05.99), (Family: none)

Document 2: WO, 96/01811, A1 (The Johns-Hopkins University), 25 January 1996 (25.01.96), (Family: none)

Document 3: JP, 6-41059, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 February 1994 (15.02.94), (Family: none)

Document 4: Ono, Yoshiyuki et al., "Synthetic studies of vitamin D analogs. XXIV. Synthesis of active vitamin D₃ analogs substituted at the 2 β -position and their preventive effects on bone mineral loss in ovariectomized rats," Chem. Phar. Bull., 1997, Vol. 45, No. 10, p. 1626-1630

The inventions described in claims 1 to 8 are described in the claims and working examples of document 1 cited in the ISR, and thus do not appear to possess novelty or involve an inventive step.

The inventions described in claims 1 to 6 are described in the claims and working examples of document 2 cited in the ISR, and thus do not appear to possess novelty or involve an inventive step.

The inventions described in claims 1 to 8 are described in the claims and working examples of document 3 cited in the ISR, and thus do not appear to possess novelty or involve an inventive step.

The inventions described in claims 1 to 8 are described in Charts 1 to 4 and the experiments of document 4 cited in the ISR, and thus do not appear to possess novelty or involve an inventive step.

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001年3月8日 (08.03.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/16099 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 401/00, A61K 31/592, A61P 3/02, 3/14, 35/00, 37/02

(21) 国際出願番号: PCT/JP00/05743

(22) 国際出願日: 2000年8月25日 (25.08.2000)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ: 特願平11/241650 1999年8月27日 (27.08.1999) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).

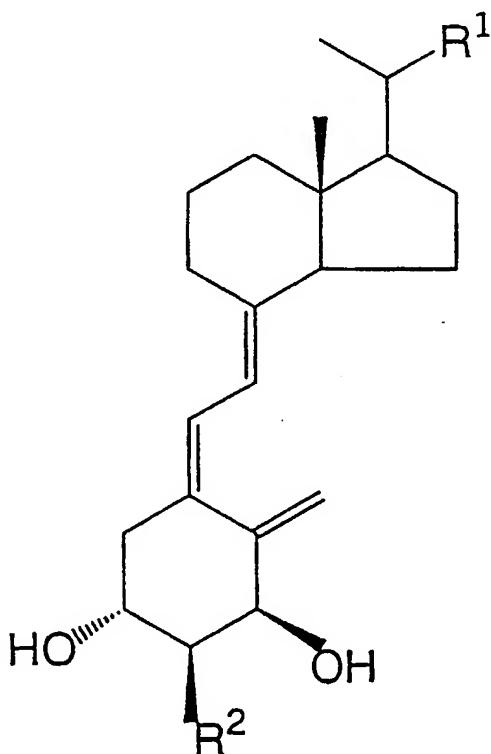
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 高山浩明 (TAKAYAMA, Hiroaki) [JP/JP]; 〒151-0072 東京都渋谷区幡ヶ谷2-6-12 Tokyo (JP). 藤島利江 (FUJISHIMA, Toshie) [JP/JP]; 〒193-0834 東京都八王子市東浅川町321-2-201 Tokyo (JP). 須原義智 (SUHARA, Yoshitomo) [JP/JP]; 〒226-0025 神奈川県横浜市緑区十日市場町1258番地 5-7-301 Kanagawa (JP). 二瓶賀一 (NIHEI, Ken-ichi) [JP/JP]; 〒220-0105 神奈川県津久井郡城山町久保沢3-5-12-A103 Kanagawa (JP). 紺野勝弘 (KONNO, Katsuhiro) [JP/JP]; 〒199-0104 神奈川県津久井郡相模湖町千木良1245-18 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 松本一夫, 外 (SHAMOTO, Ichio et al.); 〒100-0004 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[続葉有]

(54) Title: VITAMIN D DERIVATIVES HAVING SUBSTITUENTS AT THE 2 α -POSITION(54) 発明の名称: 2 α -位に置換基を有するビタミンD誘導体

(57) Abstract: Novel vitamin D₃ derivatives having substituents at the 2 α -position, which are represented by general formula (I), wherein R^1 is a saturated aliphatic C₁-C₁₅ hydrocarbon group which may be substituted with one to three optionally protected hydroxyl groups; and R^2 is a saturated aliphatic C₁-C₁₀ hydrocarbon group optionally substituted with one or more members which may be the same or different from each other and are selected from among hydroxyl, halogeno, cyano, lower alkoxy, amino, and acylamino, with the proviso that when R^2 has only one carbon atom, it must have a substituent.

(I)

WO 01/16099 A1

[続葉有]



(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

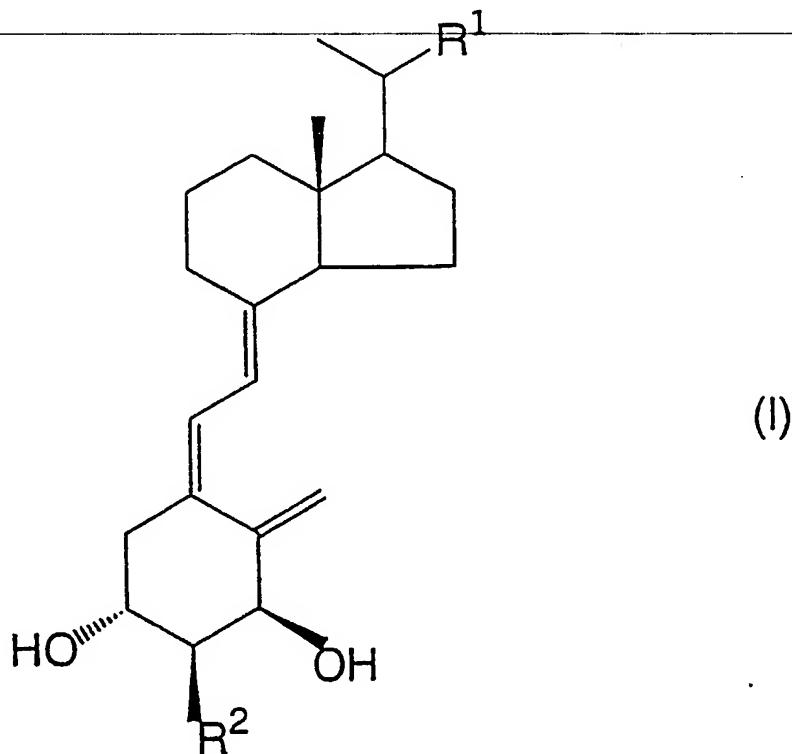
添付公開書類:
— 國際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明の目的は、2 α 位に置換基を有する新規なビタミンD₃誘導体を合成することである。

本発明により、一般式 (1)



(式中、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

R²は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上の基で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換基を有する)

で表されるビタミンD誘導体が提供される。

明細書

2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体5 技術分野

本発明は、新規なビタミンD誘導体、より詳細には、2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体に関する。

背景技術

10 1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃をはじめとする活性型ビタミンD₃はカルシウム代謝調節作用の他、腫瘍細胞の増殖抑制作用や分化誘導作用、免疫調節作用など多くの生理活性を有することが知られている。しかしながら、活性型ビタミンD₃のなかには、長期かつ連続的な投与により、高カルシウム血症を起こしやすい化合物が存在し、このような化合物は抗腫瘍剤、抗リウマチ剤等の使用には適さない。したがって、これらビタミンD類の作用の中でも特定の作用に優れたビタミンD誘導体を得ることを目的として、数多くのビタミンD誘導体の合成が研究されている。

本発明者らによるこれまでの研究により、活性型ビタミンD₃（即ち、1 α 、25-ジヒドロキシビタミンD₃）のA環部分に2 α -メチル基を導入するとビタミンD受容体（VDR）結合能が上昇することが判明している（K. Konno, 他、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 151）。さらに、2 α -メチル基の導入と側鎖部の20-エピ化とを組み合わせることにより、VDR結合能が加算的に上昇することも報告されている（T. Fujishima他、Bioorg. Med. Chem. Lett., 1998, 8, 2145）。

しかしながら、2 α 位にメチル基以外の置換基を導入すること、20位のエピ化を組み合わせたビタミンD誘導体の合成については報告されておらず、その生理活性も検討されていない。

発明の開示

本発明は、2 α 位にメチル基以外の置換基を有し、1位および3位の水酸基を

それぞれ α 配置および β 配置とし、20位をエピ化した新規なビタミンD₃誘導体を合成し、提供することを目的とする。

本発明はまた、合成したビタミンD₃誘導体の生物活性を評価することを目的とする。

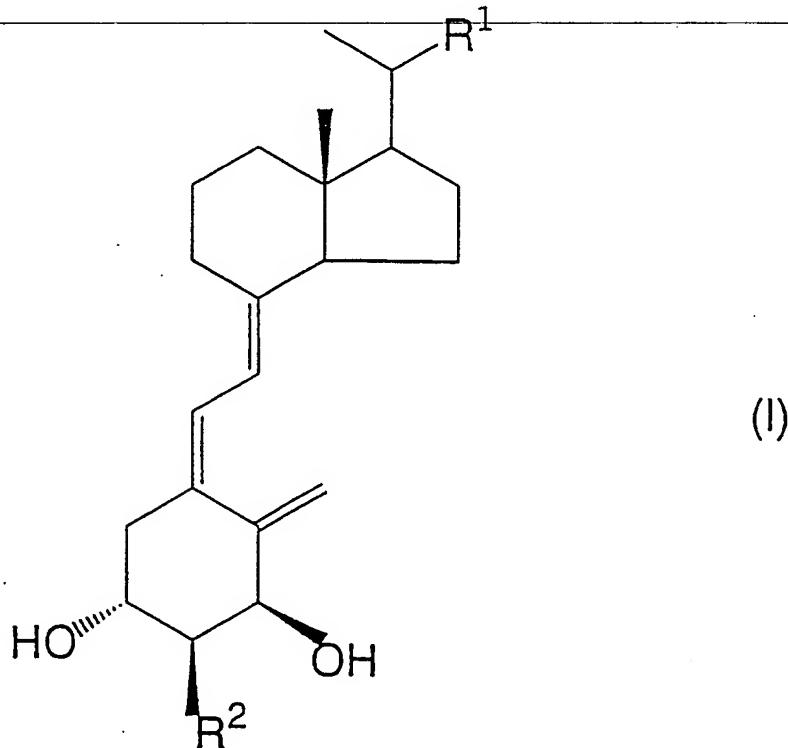
5 本発明者らは上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、所望の側鎖部を含むCD環化合物を合成し、これを、2 α 位に所望の置換基を有するA環化合物とカップリングさせることにより種々の立体配置を有するビタミンD誘導体を合成することに成功し、本発明を提供するに至った。

即ち、本発明によれば、一般式(I)：

10

15

20

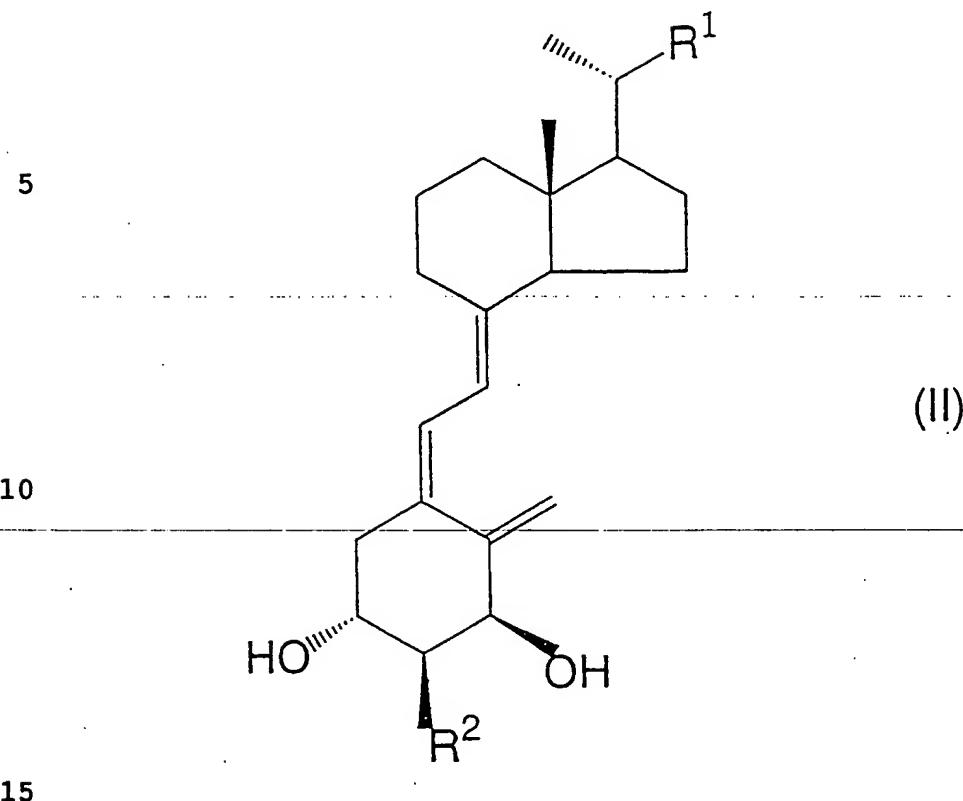


(式中、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい

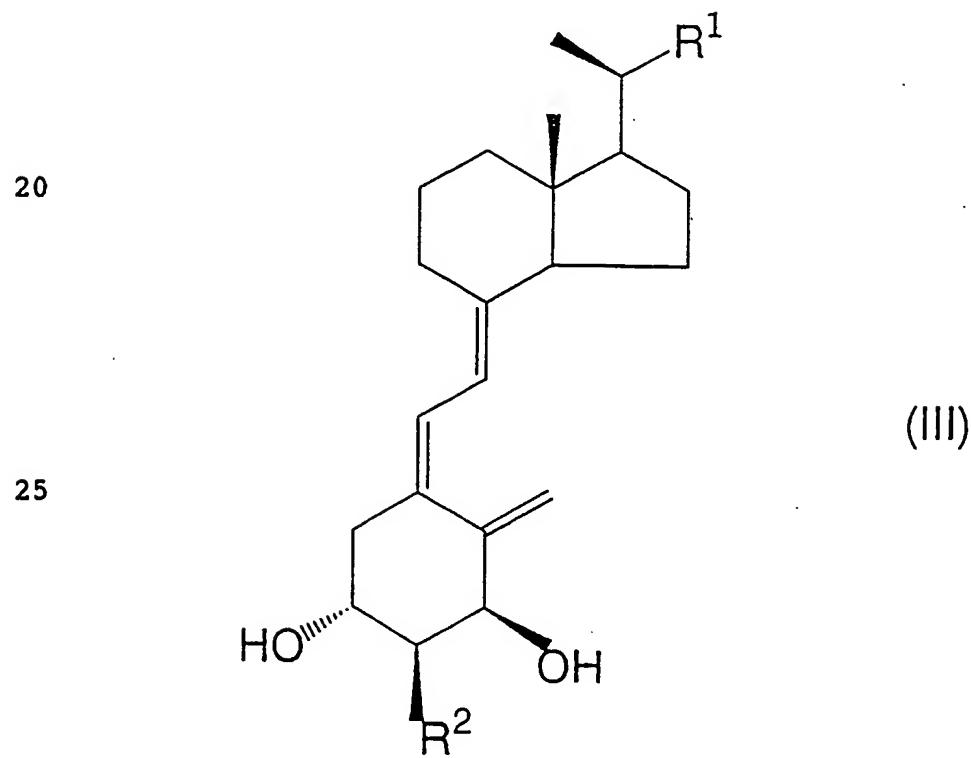
25 炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

R²は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一または異なる1個以上で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換基を有する)で表されるビタミンD誘導体が提供される。

こうしたビタミンD誘導体の中でも、一般式（II）：



あるいは、一般式（III）：



で表されるものが好ましい。

一般式 (I)、(II)、(III)において、R²は好ましくはヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、エチル基、プロピル基、ブチル基
5 ペンチル基、またはヘキシル基である。

一般式 (I)、(II)、(III)において、R¹は好ましくは1個の水酸基または保護された水酸基で置換されている炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、特に好ましくは、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である。

本発明の特に好ましい化合物は、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-ヒドロキシメチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-(2'-ヒドロキシエチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレステリエン-2-(3'-ヒドロキシプロピル)-1, 3, 25-トリオール、
10 (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-(4'-ヒドロキシブチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-(5'-ヒドロキシペンチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-(6'-ヒドロキシヘキシル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-エチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-プロピル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-ブチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-

2-ペンチル-1, 3, 25-トリオール、および、(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-ヘキシル-1, 3, 25-トリオールから成る群から選択される化合物である。

5 本発明によれば、上記した本発明のビタミンD誘導体を有効成分として含む医薬組成物が提供される。こうした薬剤としては、例えば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤等がある。

本発明によれば、薬剤としての本発明のビタミンD誘導体の使用が提供される。こうした薬剤としては、例えば、カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤等がある。

10

発明を実施するための好ましい形態

以下に、本発明の一般式 (I) で表されるビタミンD誘導体およびそれを含む医薬組成物の実施態様および実施方法についてより詳細に説明する。

15 なお、本出願が主張する優先権の基礎となる出願である特願平11-241650号の開示は全て引用により本明細書の中に取り込まれる。

一般式 (I) において、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表す。

20 本明細書において、飽和脂肪族炭化水素基とは、一般的には直鎖または分岐鎖状のアルキル基を示し、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、i-ブチル基、t e r t -ブチル基のほか、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デカニル基等が挙げられ、好ましくは3-メチルブチル基、3-エチルペンチル基、4-メチルペンチル基、3-(n-プロピル)ヘキシル基、4-エチルヘキシル基、5-メチルヘキシル基、6-メチルヘプチル基、5-エチルヘプチル基、4-(n-プロピル)ヘプチル基などが挙げられる。

25 R¹としては、5-メチルヘキシル基、4-エチルヘキシル基、4-メチルペンチル基などが好ましい。

また水酸基で置換されていてもよい飽和脂肪族炭化水素基とは、前記の飽和炭

化水素基の任意の水素原子が1以上の水酸基で置換されていてもよい基を意味する。

R'においては、置換している水酸基の数は、0、1、2または3であり、好ましくは1または2であり、さらに好ましくは1である。水酸基で置換されている
5 飽和脂肪族炭化水素基の具体例としては、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、3-ヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2, 3-ジヒドロキシ-2-メチルプロピル基、2-エチル-2-ヒドロキシブチル基、2-エチル-3-ヒドロキシブチル基、2-エチル-2, 3-ジヒドロキシブチル基、2-ヒドロキシ-2-(n-プロピル)ペンチル基、3-ヒドロキシ-2-(n-プロピル)ペン
10 チル基、2, 3-ジヒドロキシ-2-(n-プロピル)ペンチル基、2-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、3-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、4-ヒドロキシ-3-メチルブチル基、2, 3-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、2, 4-ジヒドロキシ-3-メチルブチル基、3, 4-ジヒドロキシ-3-メチルブ
15 チル基、3-エチル-2-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-3-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-4-ヒドロキシペンチル基、3-エチル-2, 3-ジヒドロキシペンチル基、3-エチル-2, 4-ジヒドロキシペンチル基、3-エチル-3, 4-ジヒドロキシペンチル基、2-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、4-ヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、2, 3-ジヒドロキシ-3-(n-プロ
20 ピル)ヘキシル基、2, 4-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3, 4-ジヒドロキシ-3-(n-プロピル)ヘキシル基、3-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、5-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、3, 4-ジヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4, 5-ジヒドロキシ-4-メチ
25 ルペンチル基、4-エチル-3-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-5-ヒドロキシヘキシル基、4-エチル-3, 4-ジヒドロキシヘキシル基、4-エチル-3, 5-ジヒドロキシヘキシル基、4-エチル-4, 5-ジヒドロキシヘキシル基、3-ヒドロキシ-4-(n-プロ
ピル)ヘプチル基、4-ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、5-

ヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、3, 4-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、3, 5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4, 5-ジヒドロキシ-4-(n-プロピル)ヘプチル基、4-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、6-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、4, 5-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、4, 6-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5, 6-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5-エチル-4-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-5-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-6-ヒドロキシヘプチル基、5-エチル-4, 5-ジヒドロキシヘプチル基、5-エチル-4, 6-ジヒドロキシヘプチル基、5-エチル-5, 6-ジヒドロキシヘプチル基、4-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、6-ヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、4, 5-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、4, 6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5, 6-ジヒドロキシ-5-(n-プロピル)オクチル基、5-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、7-ヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、5, 7-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6, 7-ジヒドロキシ-6-メチルヘプチル基、6-エチル-5-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-6-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-7-ヒドロキシオクチル基、6-エチル-5, 6-ジヒドロキシオクチル基、6-エチル-6, 7-ジヒドロキシオクチル基、5-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、6-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、7-ヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、5, 6-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、5, 7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基、6, 7-ジヒドロキシ-6-(n-プロピル)ノニル基等の飽和脂肪族炭化水素基等が挙げられる。好ましくは、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基、4-エチル-4-ヒドロキシヘキシル基、5-ヒドロキシ-5-メチルヘキシル基、5-エチル-5-ヒドロキシヘプチル基等であり、さらに好ましくは、4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である。

一般式 (I) 、 (I I) 、 (I I I) の R¹ における水酸基の保護基としては、アシル基、置換シリル基、置換アルキル基などが挙げられ、好ましくはアシル基、置換シリル基である。

アシル基とは、置換されたカルボニル基を意味し、ここでいうカルボニル基の置換基とは、水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい低級アルキルオキシ基、置換基を有していてもよいアリールオキシ基、置換基を有していてもよいアラルキルオキシ基等を意味する。アシル基は、好ましくはホルミル基、低級アルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルアルキルオキシカルボニル基などを示し、さらに好ましくはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を示す。

置換シリル基とは、1 以上の置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよいアリール基などで置換されたシリル基を意味し、好ましくは3置換されたシリル基を示す。置換シリル基の好ましい例としては、トリメチルシリル基、トリエチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基などが挙げられる。

置換アルキル基とは1 以上の置換基で置換されているアルキル基を示し、ここで置換基の好ましい例としては、置換基を有していてもよいアルキルオキシ基や置換基を有していてもよいアリール基が挙げられ、特に置換基を有していてもよいアルキルオキシ基が挙げられる。アルキルオキシ基などの置換基を有していてもよいアルキルオキシ基で置換された置換アルキル基としては、例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基の他にテトラヒドロピラン-2-イル基などが挙げられる。また置換基の例としては、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、水酸基、アルキル基、アルキルオキシ基、アシルオキシ基、スルホニル基等が挙げられる。

一般式 (I) 、 (II) 、 (III) において、 R^2 は飽和脂肪族炭化水素基を表し、これらは、水酸基、ハロゲン原子、シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基の 1 以上で置換されていてもよい。

飽和脂肪族炭化水素基としては、上述のように、直鎖あるいは分岐状のアルキル基が挙げられるが、炭素数 1 ~ 10 であることが好ましい。さらに好ましくは、炭素数 1 ~ 6 、特に好ましくは炭素数 3 ~ 5 である。

ハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素原子であり、低級アルコキシ基とは、炭素数 1 ~ 6 であるものを表わす。水酸基及びアミノ基は保護基を伴ってもよい。

アシルアミノ基のアシル基としては、上述と同様に、ホルミル基、低級アルキルカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルカルボニル基、低級アルキルオキシカルボニル基、置換基を有していてもよいフェニルアルキルオキシカルボニル基などが好ましく、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等がさらに好ましい。

中でも、置換基としては、水酸基およびハロゲン原子が好ましい。置換基の数は、0、1、2 または 3 であり、好ましくは 1 または 2 であり、さらに好ましくは 1 である。

R^2 が、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、ヒドロキシペンチル、ヒドロキシヘキシル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシルのいずれかの基であることが特に好ましい。

本発明の一般式 (I) の化合物において、1 位及び 3 位の水酸基、並びに 2 位の低級アルキル基の立体配置は α 、 β の何れの化合物も本発明に含まれる。さらに、考えられる光学異性体、幾何異性体も全て本発明の範囲に含まれる。

本発明の一般式 (I) の化合物のうち、好ましい化合物としては、1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロキシメチルビタミン D₃ 、1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロキシエチルビタミン D₃ 、1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロキシプロピルビタミン D₃ 、1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロ

キシブチルビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロキシペンチルビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヒドロキシヘキシリビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -エチルビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -プロピルビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ブチルビタミンD₃、1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ペンチルビタミンD₃および1 α , 25-ジヒドロキシ-2 α -ヘキシリビタミンD₃が挙げられる。特に好ましい具体的化合物としては、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ヒドロキシメチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(2'-ヒドロキシエチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(3'-ヒドロキシプロピル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(4'-ヒドロキシブチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(5'-ヒドロキシペンチル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-(6'-ヒドロキシヘキシル)-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-エチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-プロピル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ブチル-1, 3, 25-トリオール、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリエン-2-ペンチル-1, 3, 25-トリオール、および、(5Z, 7E)-(1S, 2S, 3R, 20R)-9, 10-セコ-5, 7, 10(19)-コレスタトリ

エン-2-ヘキシル-1, 3, 25-トリオールである。

本発明の一般式(I)の化合物の合成法は何ら限定されないが、例えば、下記の実施例に示すように、ビタミンD誘導体のA環部分とCD環部分とを別途に合成し、それらをカップリングさせる方法を挙げることができる。

5 ビタミンD誘導体のCD環部分の化合物は公知である。あるいは、公知のCD環化合物から出発して、側鎖を適宜修飾して所望のCD環化合物を得ることができる。あるいはまた、CD環化合物は、対応する側鎖を有する公知のビタミンD誘導体から得ることもできる。

10 このような公知のビタミンD誘導体としては、例えば、特開昭61-2675-50、特開平6-72994、特開平6-256300、特表平4-50366-9、特表平4-504573、特開平10-182597号、国際公開WO94/14766、国際公開WO95/27697などに記載のビタミンD誘導体を挙げることができる。

15 即ち、このようなビタミンD誘導体の水酸基を保護基で保護した後、オゾン分解し、次いで、NaBH₄還元することにより8位に水酸基を有するアルコール化合物を得ることができる。これを適当な酸化剤で酸化することにより8位にオキソ基を有するケトン化合物を得、さらに8位のオキソ基をプロモメチレン基に変換することにより所望の側鎖を有するCD環化合物を得ることができる。

20 2β位に置換基を有するA環化合物は公知であり、例えば、K. Konno他 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(1998), P. 151-156) またはT. Fujishima他 (Bioorg. Med. Chem. Lett., 8(1998), P. 2145-2148) に記載されている。

25 2α位に置換基を有するA環化合物は、下記の実施例に述べる方法で、1, 2-O-イソプロピリデン-α-D-(R)-キシロフラノース等を出発物質として合成することができるが、特にこれに限定されるものではない。なお、下記の実施例で述べる化合物以外の化合物を合成する場合も、対応する出発物質を用いて同様に合成できる。

A環化合物とCD環化合物のカップリング反応は、公知の常法により行うことができる。即ち、各々上記方法で得られるA環部分との結合点に、プロモエチレン基を有するCD環化合物と、片方の末端に三重結合を有し他方の末端に二重結

合を有するA環化合物とを、パラジウム触媒（例えば、Pd₂(dba)₃およびトリフェニルfosfin（PPh₃とも略される））と一緒に、好適な溶媒中で反応させることでカップリングさせることができる。

5 カップリング反応後、薄層クロマトグラフィーなどの常法により生成物を精製し、さらに水酸基の保護基を除去することで目的とする2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体を得ることができる。

本発明の化合物は、製薬上許容しうる担体、賦型剤、崩壊剤、滑沢剤、結合剤、香料、着色剤等とともに、適当な剤型に製剤化して用いるのが好ましく、そのような剤型としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、カプセル剤、散剤、注射剤、溶液剤、懸濁剤、乳剤、経皮吸収剤、坐剤等が挙げられる。

10 本発明の化合物の投与経路は特に限定されず、経口投与でも非経口投与（静脈内投与、筋肉内投与、腹腔内投与、経皮投与など）でもよい。

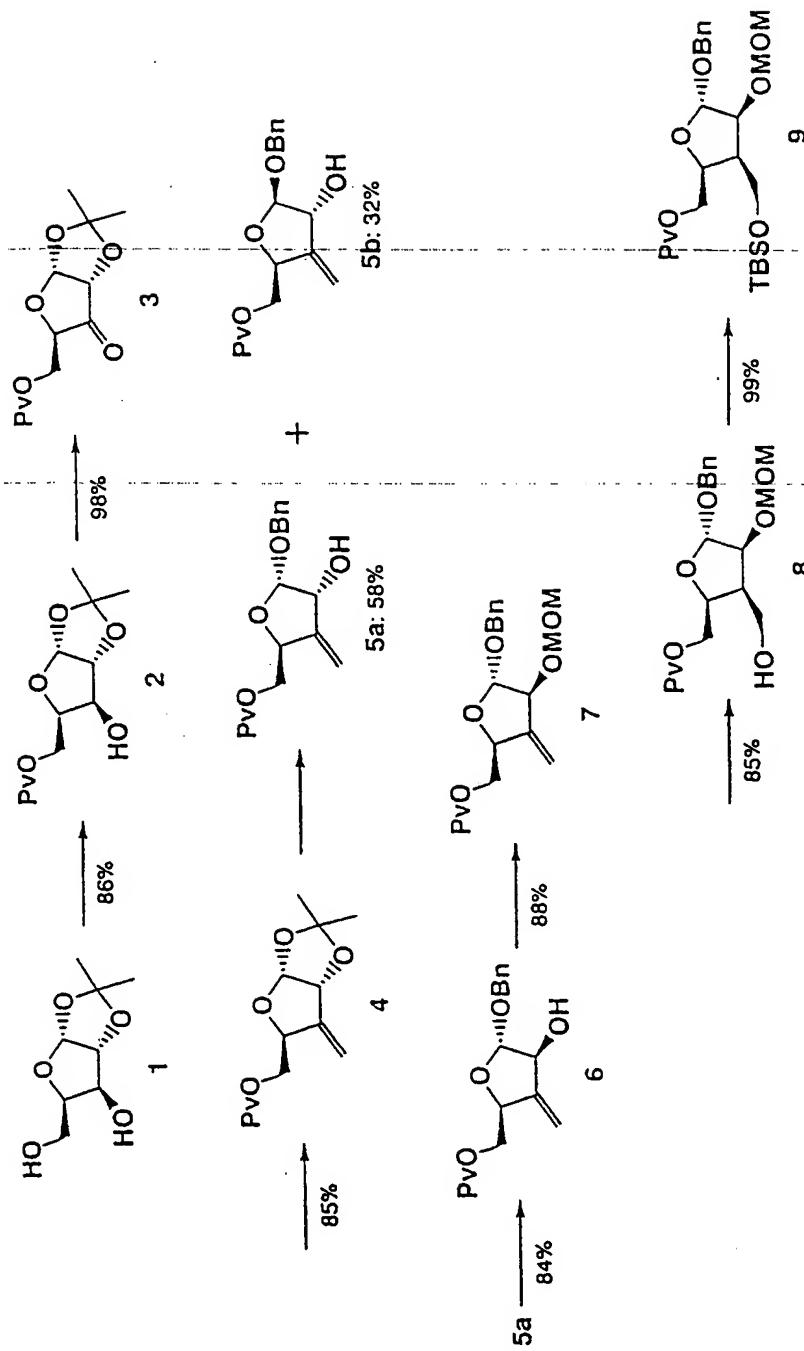
本発明の化合物の投与量は、対象疾患、患者の状態、体型、体质、年齢、性別、また投与経路、剤型等により適宜選択することができるが、一般に投与量の下限として、成人1日当たり0.001 μ g～0.1 μ gの範囲、好ましくは0.01 μ g前後で、投与量の上限としては成人1日当たり100 μ g～10000 μ gの範囲、好ましくは200 μ g～1000 μ gの範囲内で選択でき、1日1～3回に分けて投与することができる。

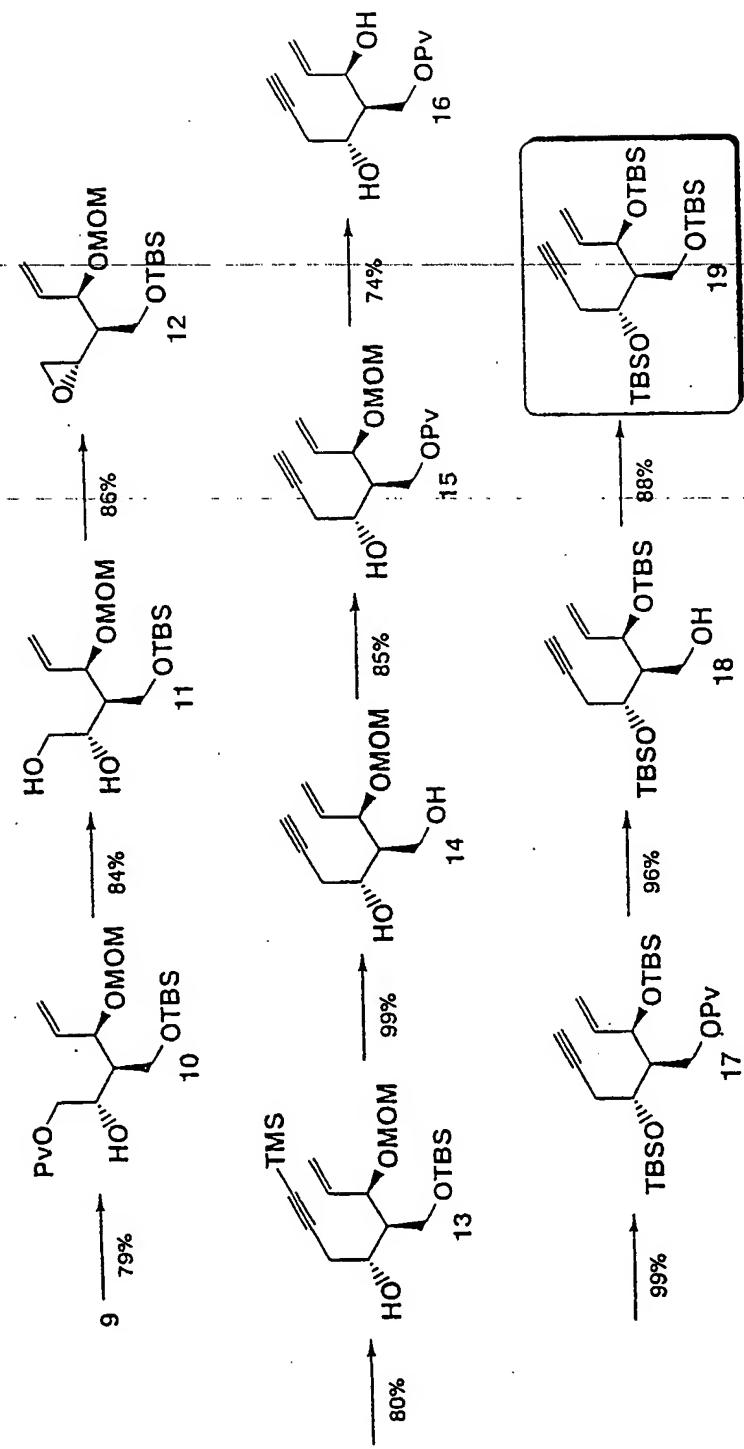
20 実施例

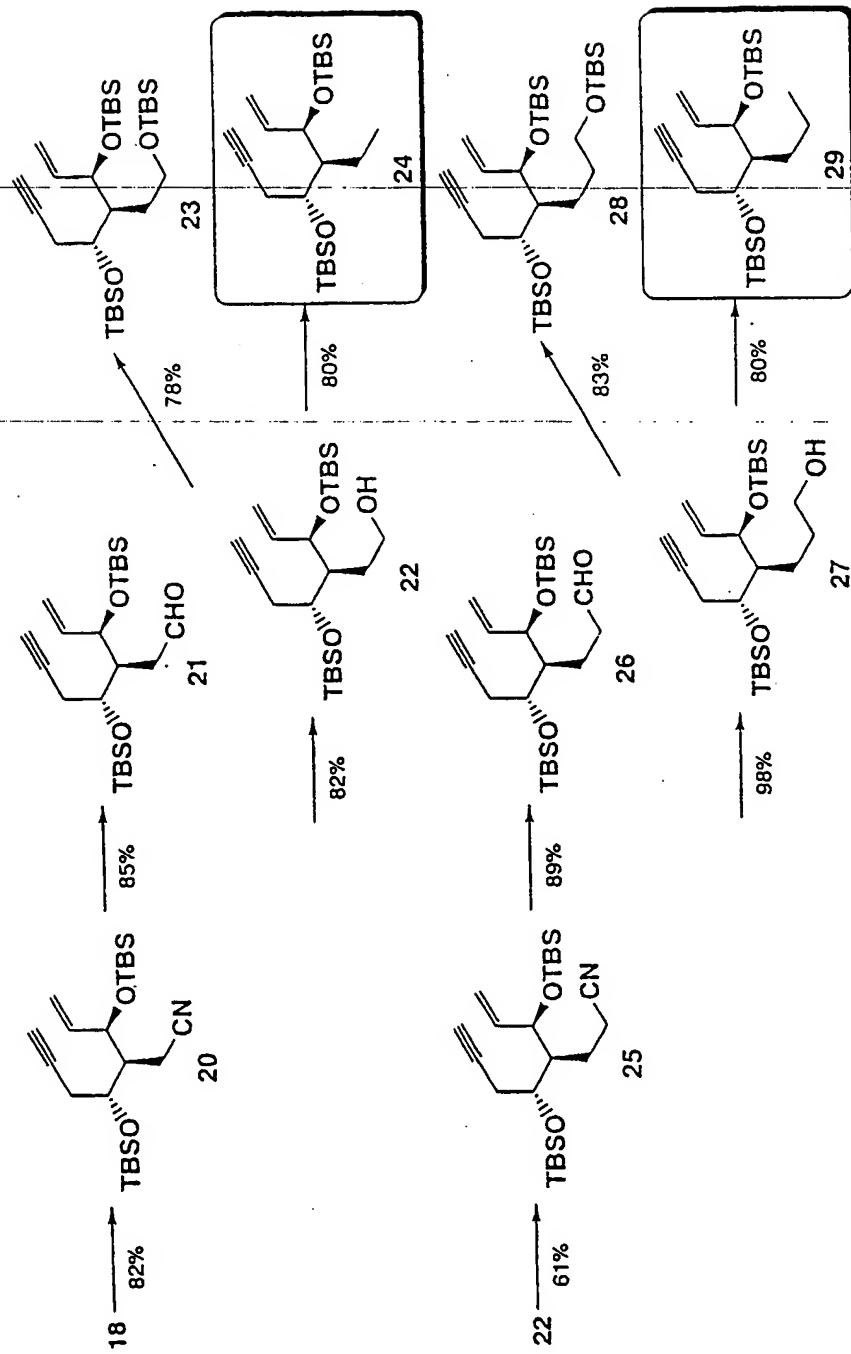
以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されることはない。

（実施例1）2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体の合成用のA環化合物の合成

25 実施例1で行った反応スキームを下記に示す。







(1) 5-〇-ピバロイル-1, 2-〇-イソプロピリデン- α -D-キシロフラノース(5-0-Pivaloyl-1, 2-0-isopropylidene- α -D-xylofuranose 化合物2)の合成

1, 2-〇-イソプロピリデン- α -D-キシロフラノース(化合物1、15 5.0 g, 78.9 mmol)をピリジン(70mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下0℃に冷却した後、トリメチルアセチルクロリド(9.9 g, 82.2 mmol)を2時間かけて滴下した。反応液をそのままの温度で10時間攪拌した後、MeOH(5mL)を加え濃縮した。残さをジエチルエーテル(500 mL)に溶解し、それをそれぞれ100 mLの水、飽和硫酸銅水溶液、水、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄した。水層は100 mLのジエチルエーテルで3回抽出して、先のジエチルエーテル層と合わせた。得られたエーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1:4)により精製し、無色油状の化合物2(18.7 g, 86%)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 2.69 (c 1.00, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 4.10 (d, 1H, J = 2.8 Hz), 3.78 (bs, 1H), 4.17 (dd, 1H, J = 5.6, 11.2 Hz), 4.25 (ddd, 1H, J = 2.8, 5.6, 7.2 Hz), 4.50 (dd, 1H, J = 7.2, 11.2 Hz), 4.56 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.93 (d, 1H, J = 3.6 Hz); HREIMS C₁₂H₁₉O₆ (M⁺-CH₃) 計算値 259.1182, 測定値 259.1182.

(2) 5-〇-ピバロイル-1, 2-〇-イソプロピリデン- α -D-エリスロ-3-ペントフラノース(5-0-Pivaloyl-1, 2-0-isopropylidene- α -D-erythro-3-pentofuranose 化合物3)の合成

化合物2(10.5 g, 38.3 mmol)をジクロロメタン(800 mL)に溶解し、室温下ゼオライト(75 g)とPCC(ピリジニウムクロロクロメート)(36.5 g, 169.4 mmol)を加え、3時間攪拌した。反応液をヘキサン(800mL)で希釈した後濾過し、濃縮した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 2:3)で精製し、無色油状のケトン体である化合物3(10.2 g, 98%)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 4.19 (c 1.13, CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.18 (s, 9H), 1.44 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 4.23 (d, 1H, J = 3.2, 11.6 Hz), 4.37 (dd, 1H, J = 1.2, 3.2 Hz), 4.39 (dd, 1H, J = 3.2, 11.6 Hz), 4.57 (dt, 1H, J = 1.2, 3

.2 Hz), 6.10 (d, 1H, J = 4.4 Hz); HREIMS $C_{13}H_{20}O_6$ (M^+) 計算値 276.1260, 測定値 276.1262.

(3) 5-O-ピバロイル-1, 2-O-イソプロピリデン-3-デオキシ-3-C-メチレン- α -D-キシロ-ペントフラノース (5-O-Pivaloyl-1, 2-O-iso 5 propylidene-3-deoxy-3-C-methylene- α -D-xylo-pentulofuranose 化合物4) の合成

メチルトリフェニルホスホニウムプロミド (7.7 g, 21.6 mmol) をTHF (100 mL) に混ぜて、室温下 1.0 M NaHMDS (ソジウムビス (トリメチルシリル) アミド) のTHF溶液 (18.0 mL, 18.0 mmol) を滴下した。黄色にけん濁した反応液を室温で1.5時間攪拌した後、アルゴン雰囲気下 -78 °C に冷却し、化合物3 (4.3 g, 15.8 mmol) を徐々に加えた。反応液を30分間その温度で攪拌後、室温に戻しさらに1時間攪拌した。反応液を0 °C に冷却してMeOH (10 mL) を加えてジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水 (100 mL) と飽和食塩水 (100 mL) でそれぞれ3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (100 mL) で3回抽出し、先で得られたエーテル層と合わせた。エーテル層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状のエレフィン体である化合物4 (3.6 g, 85 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 13.45 (c 1.31, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.20 (s, 9H), 1.39 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 4.19 (dd, 1H, J = 4.8, 12.0 Hz), 4.23 (dd, 1H, J = 3.6, 12.0 Hz), 4.91 (dd, 1H, J = 1.2, 4.0 Hz), 4.94 (td, 1H, J = 2.6, 3.4, 4.8 Hz), 5.22 (t, 1H, J = 1.2 Hz), 5.48 (dd, 1H, J = 1.2, 2.4 Hz), 5.87 (d, 1H, J = 4.0 Hz); HREIMS $C_{13}H_{19}O_5$ (M^+-Me) 計算値 255.1235, 測定値 255.1232.

(4) ベンジル5-O-ピバロイル-3-デオキシ-3-C-メチレン- α -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5-O-Pivaloyl-3-deoxy-3-C-methylene- α -D-xylo-pentulofuranose 化合物5 a) とベンジル5-O-ピバロイル-3-デオキシ-3-C-メチレン- β -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5-O-Pivaloyl-3-deoxy-3-C-methylene- β -D-xylo-pentulofuranose 化合物5 b) の合成

化合物4 (3.2 g, 11.9 mmol) とベンジルアルコール(8.0 g, 74.1 mmol) をトルエン (22 mL) に溶解し、0℃に冷却した後、4.0M 塩化水素-ジオキサン溶液 (10 mL, 40.0 mmol) を加えた。反応液を室温に戻し、16時間攪拌した後、ジエチルエーテル溶液 (200 mL) で希釈した。希釈した溶液を0℃に冷却し、飽和重曹水 (100 mL) で中和した後、さらに有機層をそれぞれ50 mLの水、飽和食塩水でそれぞれ3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (50 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) で精製し、無色油状のアルコール体である化合物5a (2.2 g, 58 %)、および化合物5b (1.22 g, 32 %)を得た。

5a : $[\alpha]^{20}_D$ -19.56 (c 1.23, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.20 (s, 9H), 2.26 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.18 (dd, 1H, J = 4.8, 12.0 Hz), 4.60 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 4.73 (ddt, 1H, J = 2.4, 3.4, 4.8 Hz), 4.81 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 5.15 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 5.18 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 5.39 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 7.34 (m, 5H). 5b : $[\alpha]^{20}_D$ -4.00 (c 1.07, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.27 (s, 9H), 2.61 (bs, 1H), 4.14 (dd, 1H, J = 6.8, 12.0 Hz), 4.19 (dd, 1H, J = 4.8, 12.0 Hz), 4.42 (t, 1H, J = 1.2 Hz), 4.49 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.76 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.89 (qt, 1H, J = 1.2, 4.8, 6.2 Hz), 5.03 (s, 1H), 5.26 (t, 1H, J = 1.2 Hz), 7.33 (m, 5H).

(5) ベンジル5-O-ピバロイル-3-デオキシ-3-C-メチレン- α -D-キシロ-ペントフラノサイド (Benzyl 5-O-Pivaloyl-3-deoxy-3-C-methylene- α -D-xylo-pentofuranoside 化合物6) の合成

化合物5a (2.0 g, 6.25 mmol)、p-ニトロ安息香酸 (2.1 g, 12.6 mmol)、トリフェニルホスフィン (3.3 g, 12.6 mmol) を THF (40 mL) に溶解し、アルゴン雰囲気下0℃に冷却した後、4.0 %DEAD-トルエン溶液 (5.8 g, 13.9 mmol) を加えた。そのままの温度で15分間攪拌後、反応液を室温に戻し、さらに3時間攪拌した。反応液を0℃に冷却した後、MeOH (10 mL) を加えジエチルエーテル (100 mL) で希釈した。これを50 mLの飽和重曹水と飽和食塩水でそれぞれ3回洗浄した。水層をジエチルエーテル50 mLで3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸

マグネシウムで乾燥後濾過し、濃縮した。得られた残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1:10）により、不純物を含む無色油状のエステル体を得た。これは完全に精製せず、次の反応に供した。

エステル体をMeOH(100 mL)に溶解し0℃に冷却した後、1.0M水酸化ナトリウム水溶液(1.0 mL, 1.00 mmol)を滴下した。反応液をそのままの温度で1時間攪拌した後、1.0 M 塩酸 (1.5 mL, 1.5 mmol)を加え中和し、濃縮した。残さをジエチルエーテル(200 mL)に溶解し、50 mLの飽和重曹水と飽和食塩水でそれぞれ3回洗浄した。水層をジエチルエーテル50 mLで3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ硫酸マグネシウムで乾燥後濾過し、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1:5）により精製し無色油状のアルコール体である化合物6 (1.67 g, 84%)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 11.18 (c 1.00, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9H), 2.09 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.25 (dd, 1H, J = 4.8, 12.4 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 3.2, 12.4 Hz), 4.37 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 4.55 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 4.73 (ddd, 1H, J = 1.6, 3.2, 4.3 Hz), 4.74 (d, 1H, J = 11.6 Hz), 5.10 (s, 1H), 5.26 (s, 1H), 5.54 (t, 1H, J = 1.6 Hz), 7.33 (m, 5H).

(6) ベンジル5-0-ピバロイル-2-メトキシメチル-3-デオキシ-3-C-メチレン- α -D-キシロフラノース (Benzyl 5-0-Pivaloyl-2-methoxymethyl-3-deoxy-3-C-methylene- α -D-xylofuranose 化合物7) の合成

化合物6 (1.0 g, 3.13 mmol)をジクロロメタン(25 mL)に溶解し、0℃の温度下ジイソプロピルエチルアミン (1.24 g, 9.61 mmol)およびクロロメチルエチルエーテル (1.29 g, 16.0 mmol)を滴下した。反応液にテトラブチルアンモニウムイオダイド (360 mg, 975 μ mol)を加え、遮光条件下室温で14時間攪拌した。反応終結後、ジエチルエーテル(150 mL)で希釈して25 mLの飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水で3回ずつ洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン 1:9）で精製し、無色油状の化合物7 (1.01 g, 88 %)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.23 (s, 9H), 3.35 (s, 3H), 4.18 (dd, 1H, J = 6.4, 11.2 Hz), 4.22 (dd, 1H, J = 5.2, 11.2 Hz), 4.37 (s, 1H), 4.55 (d, 1H

, $J = 12.0$ Hz), 4.60 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 4.69 (ddd, 1H, $J = 1.6, 5.2, 6.4$ Hz), 4.75 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.76 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 5.21 (s, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.46 (d, 1H, $J = 1.6$ Hz), 7.33 (m, 5H).

(7) ベンジル5-〇-ピバロイル-2-メトキシメチル-3-デオキシ-3-C-ヒドロキシメチル- α -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5-0-Pivaloyl-2-methoxymethyl-3-deoxy-3-C-hydroxymethyl- α -D-xylo-pentofuranose 化合物8) の合成

化合物7 (2.0 g, 5.49 mmol) をTHF (20 mL) に溶解し、0℃に冷却した後、0.5M 9-BBN (9-ボラビシクロ [3, 3, 1] ノナン) THF溶液 (20 mL, 10.0 mmol) を滴下した。この反応液を50℃に加熱し3時間攪拌したのち0℃に冷却した。これに3.0 M 水酸化ナトリウム水溶液 (6.4 mL, 19.2 mmol) と30% 過酸化水素水 (12.8 mL) を加え、室温で2時間激しく攪拌した。これを酢酸エチル (200 mL) で希釈し、それぞれ50 mLの水、5% 亜硫酸ナトリウム水溶液、食塩水で3回洗浄した。得られた水層を酢酸エチル50 mLで3回抽出し、先の有機層とあわせ、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:3) で精製し、無色油状の化合物8 (1.78 g, 85%) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 7.06 (c 1.70, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9H), 2.34 (t, 1H, $J = 6.0$ Hz), 2.89 (tt, 1H, $J = 6.0, 8.4$ Hz), 3.37 (s, 3H), 3.86 (dt, 1H, $J = 6.0, 11.2$ Hz), 3.88 (ddd, 1H, $J = 6.0, 8.4, 11.2$ Hz), 4.19 (dd, 1H, $J = 7.2, 11.6$ Hz), 4.20 (d, 1H, $J = 6.0$ Hz), 4.23 (dd, 1H, $J = 5.6, 11.6$ Hz), 4.38 (dd, 1H, $J = 5.6, 7.2, 8.4$ Hz), 4.50 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 4.66 (s, 2H), 4.73 (d, 1H, $J = 12.0$ Hz), 5.15 (s, 1H), 7.34 (m, 5H).

(8) ベンジル5-〇-ピバロイル-2-メトキシメチル-3-デオキシ-3-C-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)- α -D-キシロ-ペントフラノース (Benzyl 5-0-Pivaloyl-2-methoxymethyl-3-deoxy-3-C-(tert-butyldimethylsilyloxyethyl)- α -D-xylo-pentofuranose 化合物9) の合成

化合物8 (2.97 g, 7.77 mmol) をDMF (30 mL) に溶解し、室温でイミダゾール (1.06 g, 15.6 mmol) とTBDMSCl (tert-ブチルジメチルシリルクロリド) (1.76 g,

11.7 mmol)を加えた。反応液を室温で3時間攪拌したのジエチルエーテル(200 mL)で希釈し、水、飽和食塩水25mLずつで3回洗浄した。得られた水層をジエチルエーテル 25 mLで3回抽出し先の有機層とあわせ、硫酸マグネシウムで乾燥、濾過、濃縮した。得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1:9)で精製し、無色油状の化合物9 (3.82 g, 99 %)を得た。

5 $[\alpha]^{20}_D$ 7.65 (c 1.00, CHCl_3); $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (s, 3H), 0.03 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 1.18 (s, 9H), 2.80 (qt, 1H, J = 4.8, 6.8, 8.8 Hz), 3.28 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, J = 6.8, 10.0 Hz), 3.76 (dd, 1H, J = 8.8, 10.0 Hz), 4.07 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 4.09 (dd, 1H, J = 7.4, 12.0 Hz), 4.13 (dd, 1H, J = 4.8, 12.0 Hz), 4.69 (d, 1H, J = 12.0 Hz), 5.10 (s, 1H), 7.28 (m, 5H); HREIMS $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{Si}$ ($M^+-\text{OCH}_3$) 計算値 465.2673, 測定値 465.2666.

10 (9) 3S, 4R, 5R-4-(tert-butyldimethylsilyloxyethyl)-3-methoxymethoxy-6-0-pivaloyl-hex-1-en-5-ol 化合物10の合成)

化合物9 (3.98 g, 8.02 mmol)をエタノール (40 mL)に溶解し、 Pd(OH)_2 (400 mg)を加えて水素雰囲気下室温で12時間攪拌し接触還元した。反応液をセライトで濾過したのち、濾液を濃縮して無色油状のヘミアセタール体を得た。これは精製せずに次の反応を行った。

20 メルトリホスホニウムプロミド (10.9 g, 30.5 mL)をTHF (50 mL)に溶解し、アルゴン雰囲気下0°Cに冷却したのち、1.0 M LiHMDS (リチウムビス(トリメチルシリル)アミド)の THF溶液(29 mL, 29.0 mmol)を滴下した。室温で40分間攪拌し反応液の色が黄色に変化したら再び0°Cに冷却し、ヘミアセタール体をTHF (20 mL)に溶解した溶液を滴下した。反応液を0°Cで40分間攪拌したのち、MeOH (5 mL)を加え、ジエチルエーテル (300 mL)で希釈した。これを飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水50 mLずつで3回洗浄し、有機層を分取した。水層をジエチルエーテル (50 mL)で3回抽出し、先に得られたエーテル層とあわせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1:6)で精製し、無色油状のオレフィン体である化合物10 (2

. 57 g, 79 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ -5.63 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.21 (s, 9H), 2.74 (ddt, 1H, J = 4.4, 7.2, 8.0 Hz), 3.40 (s, 3H), 3.54 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.82 (dd, 1H, J = 4.4, 10.4 Hz), 3.90 (dd, 1H, J = 4.8, 5.6, 7.2 Hz), 4.40 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.58 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.72 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.30 (dd, 1H, J = 1.2, 16.8 Hz), 5.33 (dd, 1H, J = 1.2, 10.4 Hz), 5.70 (ddd, 1H, J = 8.0, 10.4, 16.8 Hz); HREIMS $\text{C}_{19}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{Si}$ (M^+-OCH_3) 計算値 373.2411, 測定値 373.2421.

(10) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-10
10 3-メトキシメチルオキシヘクス-1-エン-5, 6-ジオール (3S, 4R, 5R-4
- (tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methoxymethoxyhex-1-en-5, 6-diol
化合物 11) の合成

化合物 10 (3.20 g, 7.92 mmol) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、30分かけて 1. 0 M DIBAL (ジイソブチルアルミニウムハイドライド) のトルエン溶液 (19.8 mL, 19.8 mmol) を滴下した。10分後、反応液にメタノール (1 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を加えてジエチルエーテル (250 mL) で希釈した後セライト濾過した。濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水 50 mL ずつで 3回洗浄し、有機層を分取した。水層をジエチルエーテル (25 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 2:3) で精製し、無色油状のジオール体である化合物 11 (2.12 g, 84 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ -6.89 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 1.77 (ddt, 1H, J = 4.8, 6.5, 8.0 Hz), 2.67 (dd, 1H, J = 4.8, 8.4 Hz), 3.40 (s, 3H), 3.52 (d, 1H, J = 6.0 Hz), 3.70 (m, 1H), 3.83 (d, 1H, J = 4.8 Hz), 4.14 (m, 1H), 4.30 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.71 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.29 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 5.32 (dd, 1H, J = 10.0 Hz), 5.69 (ddd, 1H, J = 8.0, 10.0, 16.8 Hz); HREIMS $\text{C}_{14}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{Si}$ (M^+-OCH_3) 計算値 289.1835, 測定値 289.1838.

(11) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-

3-メトキシメチルオキシ-ヘクス-1-エン-5, 6-エポキシド (3S, 4R, 5R-4-(tert-butyldimethylsilyloxy)methyl)-3-methoxymethoxyhex-1-en-5, 6-epoxide 化合物12) の合成

化合物11 (3.20 g, 11.6 mmol) をジクロロメタン (40 mL) に溶解し、DMAP (4- (ジメチルアミノ) ピリジン) (2.84 g, 23.4 mmol) を加えた後0℃に冷却して激しく攪拌した。そこへ2-メチレンスルホニルクロリド (3.80 g, 17.4 mmol) をゆっくり加えそのままの温度で4時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、水および飽和食塩水 25 mL ずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (25 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮してスルホンエステルを得た。これは精製せずに次の操作に移った。

スルホンエステルをTHF (50 mL) に溶解し、-78℃に冷却したのち 1.0 M LiHMDS THF 溶液 (2.5 mL, 2.5 mmol) を滴下した。20分間そのままの温度で攪拌したのち 0℃にしてさらに20分間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (200 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 25 mL ずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (25 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状のエポキシ体である化合物12 (3.01 g, 86 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ -7.90 (c 1.00, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.02 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 1.26 (dd, 1H, J = 3.4, 4.0, 5.2, 7.2 Hz), 2.62 (dd, 1H, J = 2.8, 5.2 Hz), 2.87 (t, 1H, J = 5.2 Hz), 3.04 (td, 1H, J = 2.8, 3.4, 5.2 Hz), 3.35 (s, 3H), 3.70 (dd, 1H, J = 4.0, 10.0 Hz), 3.82 (dd, 1H, J = 5.2, 10.0 Hz), 4.31 (t, 1H, J = 7.2 Hz), 4.51 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.68 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.24 (d, 1H, J = 10.2 Hz), 5.25 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 5.70 (ddd, 1H, J = 7.2, 10.0, 17.2 Hz); HREIMS $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{Si}$ ($M^+-\text{OCH}_3$) 計算値 271.1729, 測定値 271.1732.

(12) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3-メトキシメチルオキシ-8-トリメチルシリル-オクト-1-エン-7-イ

ン-5-オール (3S, 4R, 5R-4-(tert-butyldimethylsilyloxyethyl)-3-methoxymethoxy-8-trimethylsilyl-oct-1-en-7-yn-5-ol 化合物13) の合成

エチニルトリメチルシラン (3.88 g, 39.6 mmol) をTHF (100 mL) に溶解し0℃に冷却したのち、1.54 M n-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (22.7 mL, 36.0 mmol)

5 をゆっくり加えた。そのままの温度で15分間攪拌したのち反応液を-78℃に冷却し、それに化合物12 (3.01 g, 9.97 mmol) をTHF (20 mL) に溶解した溶液を加え、さらに三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (Boron trifluoride diethyl ether complex 1.70 g, 12.0 mmol) を加えた。溶液を室温まで戻し40分間攪拌したのちジエチルエーテル (300 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水50 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (50 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状のenyne体である化合物13 (3.20 g, 80 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ -7.14 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.11 (s, 9H), 0.87 (s, 9H), 1.93 (ddt, 1H, J = 4.0, 5.6, 8.0 Hz), 2.46 (dd, 1H, J = 8.0, 16.8 Hz), 2.63 (dd, 1H, J = 6.4, 16.8 Hz), 3.38 (s, 3H), 3.60 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 3.81 (dd, 1H, J = 4.0, 10.0 Hz), 3.92 (dd, 1H, J = 5.6, 10.8 Hz), 4.21 (ddt, 1H, J = 5.6, 6.4, 8.0 Hz), 4.44 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.58 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.70 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 5.29 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 5.71 (td, 1H, J = 8.0, 10.8, 17.2 Hz).

(13) 3S, 4R, 5R-4-ヒドロキシメチル-3-メトキシメチルオキシ-オクト-1-エン-7-イン-5-オール (3S, 4R, 5R-4-hydroxymethyl-3-methoxymethoxy-oct-1-en-7-yn-5-ol 化合物14) の合成

化合物13 (3.20 g, 8.0 mmol) をTHF (45 mL) に溶解し0℃に冷却したのち1.0 M TBAF (テトラブチルアンモニウムフルオリド) -THF溶液 (17.6 mL, 17.6 mmol) を加えた。反応液を室温に戻し、さらに1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水25 mLずつで3回洗浄した。水層を酢酸エチル (25 mL) で3回抽出し、先に得られた有機層と合わせ

、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 2:3)で精製し、無色油状のジオール体である化合物 14 (1.69 g, 99 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ -11.15 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.86 (ddt, 1H, J = 3.2, 4.8, 7.2 Hz), 2.05 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 2.50 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.8, 16.8 Hz), 2.60 (bs, 1H), 2.63 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.8, 16.8 Hz), 3.32 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 3.34 (s, 3H), 3.83 (dd, 1H, J = 4.8, 11.2 Hz), 4.00 (dd, 1H, J = 4.8, 11.2 Hz), 4.30 (ddt, 1H, J = 3.2, 4.4, 6.8 Hz), 4.44 (tt, 1H, J = 1.2, 7.2 Hz), 4.61 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 4.70 (d, 1H, J = 6.8 Hz), 5.33 (dt, 1H, J = 1.2, 10.4 Hz), 5.35 (d, 1H, J = 1.2, 17.2 Hz), 5.71 (ddd, 1H, J = 7.2, 10.4, 17.2 Hz).

(14) 3S, 4R, 5R-4-ピバロイルオキシメチル-3-メトキシメチルオキシオクト-1-エン-7-イン-5-オール (3S, 4R, 5R-4-Pivaloyloxymethyl-3-methoxymethoxy-oct-1-en-7-yn-5-ol 化合物 15) の合成

化合物 14 (1.62 g, 7.57 mmol) をピリジン (1.7 mL) とジクロロメタン (6.8 mL) に溶解し、0°C に冷却した。これにトリメチルアセチルクロリド (1.08 g, 8.96 mmol) を 30 分以上かけて滴下し、そのままの温度で 1 時間攪拌した。反応液を室温に戻し、さらに 4 時間攪拌したのちジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 20 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (20 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1:4) で精製し、無色油状のアルコール体である化合物 15 (1.92 g, 85 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ -10.05 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9H), 2.03 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 2.46 (ddt, 1H, J = 2.4, 4.8, 5.6 Hz), 2.46 (ddd, 1H, J = 2.4, 7.6, 16.8 Hz), 2.58 (ddd, 1H, J = 2.4, 6.4, 16.8 Hz), 3.10 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 3.39 (s, 3H), 4.26 (ddt, 1H, J = 2.4, 6.4, 7.6 Hz), 4.29 (dd, 1H, J = 5.6, 11.6 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 5.6, 11.6 Hz), 4.40 (ddt, 1H, J = 1.2, 4.8, 6.8 Hz), 4.44 (t, 1H, J = 8.0 Hz), 4.57 (d, 1H, J = 7.2

Hz), 4.70 (d, 1H, J= 7.2 Hz), 5.31 (dt, 1H, J= 1.2, 17.6 Hz), 5.34 (d, 1H, J= 1.2, 10.4 Hz), 5.71 (ddd, 1H, J= 6.8, 10.4, 17.6 Hz).

(15) 3S, 4R, 5R-4-ピバロイルオキシメチル-オクト-1-エン-7-イン-3, 5-ジオール (3S, 4R, 5R-4-Pivaloyloxymethyl-oct-1-en-7-yn-3, 5-diol 化合物 16) の合成

化合物 15 (2.10 g, 7.05 mmol) を tert-ブチルアルコール (60 mL) に溶解し、
ピリジニウム p-トルエンスルホネート (17.6 g, 70.0 mmol) を加えて 12 時間還
留した。反応液を室温に冷却したのち濃縮した。残さをジエチルエーテル (200 mL)
で希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水 20 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエ
10 チルエーテル (20 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグ
ネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー
（酢酸エチル/ヘキサン 1:3）で精製し、無色油状のジオール体である化合物 1
6 (1.33 g, 74 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 1.75 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22 (s, 9H), 2.
15 05 (t, 1H, J= 2.4 Hz), 2.06 (dddd, 1H, J= 2.4, 4.4, 5.6, 6.8 Hz), 2.43 (d
ddd, 1H, J= 2.4, 7.2, 16.8 Hz), 2.57 (ddd, 1H, J= 2.4, 7.2, 16.8 Hz), 2.
73 (d, 1H, J= 4.4 Hz), 3.07 (d, 1H, J= 2.4 Hz), 4.24 (tt, 1H, J= 2.4, 7.
2 Hz), 4.31 (dd, 1H, J= 5.6, 11.6 Hz), 4.43 (dd, 1H, J= 6.8, 11.6 Hz), 4.
45 (ddt, 1H, J= 1.2, 4.4, 5.6 Hz), 5.28 (dt, 1H, J= 1.2, 10.4 Hz), 5.28
20 (dt, 1H, J= 1.2, 10.4 Hz), 5.40 (d, 1H, J= 1.2, 16.8 Hz), 5.92 (ddd, 1H
, J= 5.6, 10.4, 16.8 Hz).

(16) 3S, 4R, 5R-4-ピバロイルオキシメチル-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-Pivaloyloxymethyl-3, 5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合
25 物 17) の合成

化合物 16 (1.31 g, 5.16 mmol) をジクロロメタン (25 mL) に溶解し 0°C に冷却
したのち 2, 6-ルチジン (2.21 g, 20.6 mmol) と TBDMsOTf (tert-ブチルジメチ
ルシリルトリフラート) (4.09 g, 15.5 mmol) を加えた。反応液をそのままの温度
で 2 時間攪拌したのちジエチルエーテル (150 mL) で希釈し、飽和重曹水および飽和

食塩水20 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル(20 mL)で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1:40)で精製し、無色油状のシリルエーテル体である化合物17(2.47 g, 99 %)を得た

5。

$[\alpha]^{20}_D$ -0.37 (c 1.00, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 1.20 (s, 9H), 1.98 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 2.19 (dq, 1H, J = 4.0, 6.0 Hz), 2.45 (ddd, 1H, J = 2.4, 4.8, 16.4 Hz), 2.54 (ddd, 1H, J = 2.4, 7.2, 16.4 Hz), 3.09 (dd, 1H, J = 6.0, 12.0 Hz), 4.16 (ddd, 1H, J = 4.0, 4.8, 7.2 Hz), 4.17 (dd, 1H, J = 6.0, 7.6 Hz), 4.25 (dd, 1H, J = 6.0, 12.0 Hz), 5.09 (d, 1H, J = 10.0 Hz), 5.16 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 5.84 (ddd, 1H, J = 7.6, 10.0, 17.2 Hz) ; HREIMS $\text{C}_{22}\text{H}_{41}\text{O}_4\text{Si}_2$ ($\text{M}^+ + \text{t-Bu}$) 計算値 425.2543, 測定値 425.2543

(17) 3S, 4R, 5R-4-ヒドロキシメチル-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-Hydroxymethyl-3, 5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物18) の合成

化合物17(2.47 g, 5.12 mmol)をジクロロメタン(20 mL)に冷却し、-78°Cに冷却したのち30分以上かけて、1.0 Mジイソブチルアルミニウムハイドライドのトルエン溶液(7.7 mL, 7.70 mmol)を加えた。そのままの温度で10分間攪拌したのちメタノール(1 mL)および飽和塩化アンモニウム水溶液(1 mL)を加えジエチルエーテル(200 mL)で希釈した。溶液をセライトで濾過し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水20 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル(20 mL)で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン 1:10)で精製し、無色油状のアルコール体である化合物18(1.96 g, 96 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 0.11 (c 1.00, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.11 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.90 (s, 18H), 2.01 (t, 1H, J = 2

.8 Hz), 2.09 (ddt, 1H, J = 2.0, 4.8, 7.2 Hz), 2.46 (ddd, 1H, J = 2.8, 4.8, 16.8 Hz), 2.51 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.8, 16.8 Hz), 3.07 (dd, 1H, J = 4.8, 7.2 Hz), 3.72 (ddd, 1H, J = 4.8, 7.2, 12.4 Hz), 3.82 (dt, 1H, J = 7.2, 12.4 Hz), 4.08 (dt, 1H, J = 4.8, 6.8 Hz), 4.33 (dd, 1H, J = 6.0, 12.0 Hz), 5.20 (dt, 1H, J = 2.0, 10.4 Hz), 5.28 (dt, 1H, J = 2.0, 17.2 Hz), 5.84 (dd, 1H, J = 7.2, 10.4, 17.2 Hz); HREIMS $C_{21}H_{42}O_3Si_2$ (M^+) 計算値 398.2672, 測定値 398.2669.

(18) 3S, 4R, 5R-4-(tert-ブチルジメチルシリルオキシメチル)-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -オクト-1-エン-7-イ
10 ヌ (3S, 4R, 5R-4-(tert-Butyldimethylsilyloxyethyl)-3, 5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 19) の合成

化合物 18 (40.0 mg, 101 μmol) を DMF (2.0 mL) に溶解し、室温でイミダゾール (13.6 mg, 200 μmol) と TBDMSCl (tert-ブチルジメチルシリルクロリド) (22.6 mg, 150 μL) を加え 3 時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (20 mL) で希釈し、水および飽和食塩水 5 mL ずつで 3 回洗浄した。水層をジエチルエーテル (5 mL) で 3 回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:50) で精製し、無色油状のシリルエーテル体である化合物 19 (46.0 mg, 88 %) を得た。

20 $[\alpha]^{20}_D$ 0.59 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.90 (s, 18H), 1.93 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 2.00 (ddt, 1H, J = 5.2, 5.6, 6.4 Hz), 2.44 (ddd, 1H, J = 2.8, 5.6, 16.8 Hz), 2.57 (ddd, 1H, J = 2.8, 5.6, 16.8 Hz), 3.56 (dd, 1H, J = 6.0, 10.0 Hz), 3.81 (dd, 1H, J = 6.0, 10.0 Hz), 4.09 (dt, 1H, J = 4.8, 5.6 Hz), 4.30 (ddt, 1H, J = 1.2, 5.2, 6.8 Hz), 5.03 (dt, 1H, J = 1.2, 9.6 Hz), 5.11 (dt, 1H, J = 1.2, 17.2 Hz), 5.92 (ddd, 1H, J = 6.8, 9.6, 17.2 Hz).

(19) 3S, 4R, 5R-4-シアノメチル-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -オクト-1-エン-7-イソ (3S, 4R, 5R-4-Cyanomethyl-3

5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物20) の合成

化合物18 (314 mg, 789 μmol) をジクロロメタンに溶解し、DMAP (ジメチルアミノピリジン) (372 mg, 3.04 mmol) を加えたのち0°Cに冷却した。この溶液を激しく攪拌しながら2-メチレンスルホニルクロリド (582 mg, 2.66 mmol) を加え、そのままの温度で12時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル(100 mL)で希釈し、水および飽和食塩水15 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (15 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られた残さは精製せずに次の操作を行った。

スルホンエステルをDMSO (ジメチルスルホキシド) (5.0 mL) に溶解し、シアノ化ナトリウム (78.0 mg, 1.59 mmol) を加えて70°Cで2時間攪拌した。反応液を室温に戻したのちジエチルエーテル(100 mL)で希釈し、水および飽和食塩水15 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (15 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:20) で精製し、無色油状のニトリル体である化合物20 (263 mg, 82 %)を得た。

$[\alpha]^{20}_D -0.44$ (c 1.00, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.12 (s, 3H), 0.13 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 2.03 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 2.29 (tt, 1H, $J = 6.0, 6.8$ Hz), 2.36 (dd, 1H, $J = 6.0, 16.4$ Hz), 2.46 (ddd, 1H, $J = 2.8, 4.4, 16.8$ Hz), 2.48 (dd, 1H, $J = 6.0, 16.4$ Hz), 2.52 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.8, 16.8$ Hz), 4.04 (dt, 1H, $J = 4.4, 6.8$ Hz), 4.20 (ddt, 1H, $J = 1.2, 6.4, 6.8$ Hz), 5.24 (dt, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 5.31 (dt, 1H, $J = 1.2, 16.8$ Hz), 5.82 (ddd, 1H, $J = 6.4, 10.4, 16.8$ Hz).

(20) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) 4-(2' -エタナール) -オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-3, 5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(2'-ethanal)-oct-1-en-7-yne 化合物21) の合成

化合物20 (184 mg, 452 μmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、-78°Cに冷却したのち10分間以上かけて、1. 0 M ジイソブチルアルミニウムハイド

ライドのトルエン溶液 (530 μ L, 530 μ mol) を加え、そのままの温度で1時間攪拌した。反応液にメタノール(1 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液(1 mL) を加え、ジエチルエーテル(100 mL) で希釈した。溶液をセライトで濾過し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水10 mLずつで3回洗浄した。水層を
 5 ジエチルエーテル (10 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:20) で精製し、無色油状のアルデヒド体である化合物 21 (157 mg, 85 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 0.77 (c 1.00, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.89 (s, 9H), 2.04 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 2.37 (ddd, 1H, J = -2.8, 6.0, 16.8 Hz), 2.40 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.4, 17.2 Hz), 2.42 (ddd, 1H, J = 1.6, 7.2, 17.2 Hz), 2.44 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.0, 16.8 Hz), 2.68 (ddd, 1H, J = 5.2, 6.4 Hz), 3.84 (dt, 1H, J = 5.2, 6.0 Hz), 4.23 (ddt, 1H, J = 1.6, 6.4, 6.8 Hz), 5.18 (dt, 1H, J = 1.6, 10.0 Hz), 5.21 (dt, 1H, J = 1.6, 16.0 Hz), 5.73 (ddd, 1H, J = 6.8, 10.0, 16.8 Hz); HREIMS $\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_3\text{Si}_2$, (M^+) 計算値 410.2673, 測定値 410.2667.

(21) 3S, 4R, 5R-4-(2'-ヒドロキシエチル)-3, 5-ジ-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-(2'-Hydroxyethyl)-3, 5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物 22) の合成

化合物 21 (157 mg, 383 μ mol) をメタノール(2.0 mL) に溶解し0°Cに冷却したのち水素化ホウ素ナトリウム(28.0 mg, 741 μ mol) を加え、そのままの温度で30分間攪拌した。反応液を室温に戻したのちジエチルエーテル(100 mL) で希釈し、水および飽和食塩水10 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (10 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:9) で精製し、無色油状のアルコール体である化合物 22 (129 mg, 82 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 1.40 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 0.91 (s, 9H), 1.67 (m, 2H), 2.03 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 2.29 (tt, 1H, J = 6.0, 6.8 Hz), 2.36 (dd, 1H, J = 6.0, 16.4 Hz), 2.01 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 2.04 (ddt, 1H, J = 4.8, 5.6, 7.2 Hz), 2.41 (ddd, 1H, J = 2.4, 5.6, 17.2 Hz), 2.45 (ddd, 1H, J = 2.4, 5.6, 17.2 Hz), 2.93 (bs, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.85 (q, 1H, J = 5.6 Hz), 4.27 (ddt, 1H, J = 1.2, 4.8, 6.8 Hz), 5.18 (dt, 1H, J = 1.2, 10.8 Hz), 5.21 (dt, 1H, J = 1.2, 17.6 Hz), 5.86 (ddd, 1H, J = 6.8, 10.8, 17.6 Hz).

(22) 3S, 4R, 5R-4-(2'-tert-ブチルジメチルシリルオキシエチル) -3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-(2'-tert-Butyldimethylsilyloxyethyl)-3, 5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物23) の合成

化合物19の合成法と同じ方法により化合物22 (60.0 mg, 146 μmol) からシリルエーテル体である化合物23 (59.0 mg, 78%)を得た。

15 $[\alpha]^{20}_D$ 0.90 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.89 (s, 27H), 1.55 (m, 2H), 1.84 (ddt, 1H, J = 3.6, 5.2, 6.4 Hz), 1.95 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 2.36 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.4, 16.8 Hz), 2.41 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.4, 16.8 Hz), 3.57 (dt, 1H, J = 6.4, 8.4 Hz), 3.69 (dd, 1H, J = 6.4, 10.0 Hz), 4.01 (dt, 1H, J = 3.6, 6.4 Hz), 4.13 (t, 1H, J = 6.4 Hz), 5.11 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 5.17 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 5.82 (ddd, 1H, J = 6.4, 10.4, 17.2 Hz).

(23) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -4-エチル-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-3, 5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-ethyl-oct-1-en-7-yne 化合物24) の合成

25 化合物22 (100 mg, 243 μmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、DMAP (7.40 mg, 606 μmol) を加えた。これを0°Cに冷却し激しく攪拌しながら2-メシチレンクロリド (106 mg, 485 μmol) をゆっくりと加えそのままの温度で12時間攪拌した。反応液をジエチルエーテル (100 mL) で希釈し、水および飽和食塩水10 mLずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (10 mL) で3回抽出し、先に得ら

れたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。得られたスルホンエステルは精製せずに次の操作に移った。

スルホンエステルをジエチルエーテル (2.0 mL) に溶解し、0°C に冷却したのち、LAH (リチウムアルミニウムハイドライド) (46.0 mg, 1.20 μmol) をゆっくりと加えた。そのままの温度で1時間攪拌した後、さらに室温で3時間攪拌した。反応液を0°C に冷却したのち酢酸エチル (1 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (1 mL) を加え、ジエチルエーテル (100 mL) で希釈した。溶液をセライトで濾過し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液および飽和食塩水 10 mL ずつで3回洗浄した。水層をジエチルエーテル (10 mL) で3回抽出し、先に得られたエーテル層と合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さをフラッシュカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:100) で精製し、無色油状の enyne 体である化合物 24 (77.0 mg, 80 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 1.95 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 0.94 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 1.36 (m, 2H), 1.68 (ddt, 1H, J = 3.6, 5.2, 6.0 Hz), 1.95 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 2.39 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.4, 16.8 Hz), 2.42 (ddd, 1H, J = 2.8, 6.4, 16.8 Hz), 4.01 (dt, 1H, J = 3.6, 6.4 Hz), 4.14 (ddt, 1H, J = 1.2, 5.2, 7.2 Hz), 5.08 (dt, 1H, J = 1.2, 10.4 Hz), 5.14 (dt, 1H, J = 1.2, 16.8 Hz), 5.86 (ddd, 1H, J = 7.2, 10.4, 16.8 Hz).

(24) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -4- (2' -シアノエチル) -オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-3, 5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(2'-cyanoethyl)-oct-1-en-7-yne) 化合物 25 の合成

化合物 20 の合成法と同じ方法により化合物 22 (129 mg, 313 μmol) から無色油状のニトリル体である化合物 25 (80.0 mg, 61 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 1.40 (c 1.00, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.05 (s, 3H), 0.08 (s, 6H), 0.10 (s, 3H), 0.90 (s, 18H), 1.73 (m, 2H), 1.96 (q, 1H, J = 6.4 Hz), 2.03 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 2.38 (ddd, 1H, J = 2.4, 6.0, 16.8 Hz), 2.43 (ddd, 1H, J = 2.4, 4.8, 16.8 Hz), 2.50 (dt, 2H, J = 4.0, 8.4 Hz), 3.88

(dt, 1H, $J = 4.8, 6.0$ Hz), 4.18 (tt, 1H, $J = 1.2, 6.4$ Hz), 5.19 (dt, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 5.25 (dt, 1H, $J = 1.2, 17.2$ Hz), 5.80 (ddd, 1H, $J = 6.4, 10.4, 17.2$ Hz) ; HREIMS $C_{23}H_{43}O_2NSi_2$ (M^+) 計算値 421.2814, 測定値 421.2812.

5 (25) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-4- (3' -プロパノール) -オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-3, 5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-(3'-propanal)-oct-1-en-7-yne 化合物26) の合成

化合物21の合成法と同じ方法によりニトリル体である化合物25 (80.0 mg, 10 190 μ mol) から無色油状のアルデヒド体である化合物26 (71.0 mg, 89 %)を得た。

15 $[\alpha]^{20}_D$ 0.37 (c 1.00, $CHCl_3$) ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.69 (m, 2H), 1.87 (ddt, 1H, $J = 5.2, 5.6, 6.0$ Hz), 1.87 (ddt, 1H, $J = 5.2, 5.6, 6.0$ Hz), 1.99 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 2.40 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.0, 17.2$ Hz), 2.43 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.0, 17.2$ Hz), 2.57 (ddd, 1H, $J = 2.0, 2.8, 6.0$ Hz), 2.59 (dd, 1H, $J = 2.0, 3.2, 6.0$ Hz), 3.94 (dt, 1H, $J = 4.4, 6.0$ Hz), 4.17 (ddt, 1H, $J = 1.6, 5.6, 6.8$ Hz), 5.14 (dt, 1H, $J = 1.6, 10.4$ Hz), 5.25 (dt, 1H, $J = 1.6, 17.2$ Hz), 5.80 (ddd, 1H, $J = 6.8, 10.4, 17.2$ Hz).

20 (26) 3S, 4R, 5R-4- (3' -ヒドロキシプロピル) -3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-(3'-Hydroxypropyl)-3, 5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物27) の合成

化合物22の合成法と同じ方法により、アルデヒド体である化合物26 (71.0 mg, 167 μ mol) から無色油状のアルコール体である化合物27 (70.0 mg, 98 %)を得た。

25 $[\alpha]^{20}_D$ 1.18 (c 1.00, $CHCl_3$) ; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.04 (s, 3H), 0.06 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.10 (s, 3H), 0.89 (s, 18H), 1.39 (m, 2H), 1.57 (bs, 1H), 1.66 (q, 1H, $J = 6.4$ Hz), 1.85 (ddt, 1H, $J = 4.8, 5.2, 5.6$ Hz)

, 1.98 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 2.39 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.4, 16.4$ Hz), 2.43 (d dd, 1H, $J = 2.8, 6.4, 16.4$ Hz), 3.61 (t, 2H, $J = 6.4$ Hz), 3.97 (dt, 1H, $J = 4.8, 6.4$ Hz), 4.16 (ddt, 1H, $J = 1.2, 5.6, 7.2$ Hz), 5.12 (dt, 1H, $J = 1, 2, 9.6$ Hz), 5.17 (dt, 1H, $J = 1.6, 16.8$ Hz), 5.84 (ddd, 1H, $J = 7.2, 9.6, 16.8$ Hz); HREIMS $C_{23}H_{46}O_3Si_2$ (M^+) 計算値 426.2985, 測定値 426.2977.

(27) 3S, 4R, 5R-4-(3'-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピル)-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-4-(3'-tert-Butyldimethylsilyloxypropyl)-3, 5-di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-oct-1-en-7-yne 化合物28) の合成

化合物23の合成法と同じ方法により、アルコール体である化合物27 (60.0 mg, 141 μ mol) から無色油状のシリルエーテル体である化合物28 (63.0 mg, 83%)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 1.00 (c 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.03 (s, 3H), 0.04 (s, 6H), 0.05 (s, 3H), 0.07 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.89 (s, 27H), 1.32 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.75 (ddt, 1H, $J = 4.0, 6.4, 6.8$ Hz), 1.95 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 2.38 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.4, 16.8$ Hz), 2.42 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.4, 16.8$ Hz), 3.56 (t, 2H, $J = 6.8$ Hz), 4.03 (dt, 1H, $J = 3.6, 6.0$ Hz), 4.12 (dd, 1H, $J = 6.4, 7.6$ Hz), 5.08 (d, 1H, $J = 10.0$ Hz), 5.14 (d, 1H, $J = 17.2$ Hz), 5.84 (ddd, 1H, $J = 7.6, 10.0, 17.2$ Hz).

(28) 3S, 4R, 5R-3, 5-ジ- (tert-ブチルジメチルシリルオキシ) -4-プロピル-オクト-1-エン-7-イン (3S, 4R, 5R-3, 5-Di-(tert-butyldimethylsilyloxy)-4-propyl-oct-1-en-7-yne 化合物29) の合成

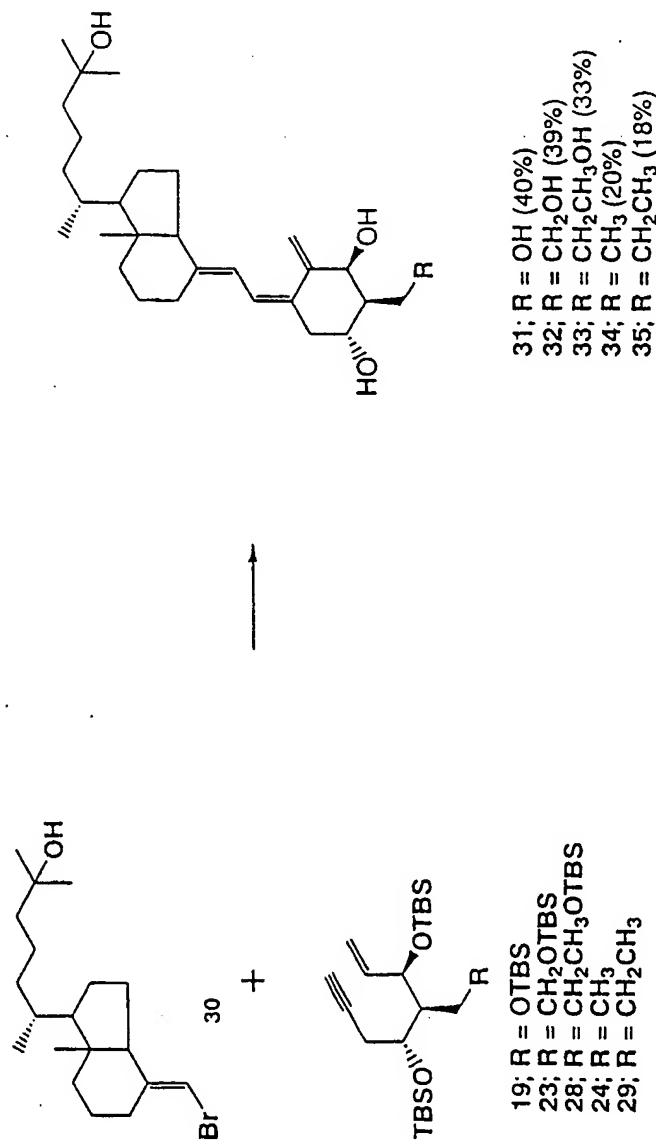
化合物24の合成法と同じ方法により、アルコール体である化合物27 (70.0 mg, 164 μ mol) から無色油状のenyne体である化合物29 (54.0 mg, 80%)を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 2.24 (c 1.00, $CHCl_3$); 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.02 (s, 3H), 0.05 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.09 (s, 3H), 0.87 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz), 0.89 (s, 18H), 1.27 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.76 (ddt, 1H, $J = 4.0, 5.2, 6.0$ Hz), 1.95 (t, 1H, $J = 2.8$ Hz), 2.39 (ddd, 1H, $J = 2.8, 6.4, 17.6$ Hz), 2.41 (dd

d, 1H, $J = 2.8, 6.4, 17.6$ Hz), 3.99 (dt, 1H, $J = 4.0, 6.4$ Hz), 4.12 (ddt, 1H, $J = 1.2, 6.0, 8.0$ Hz), 5.07 (dt, 1H, $J = 1.2, 10.4$ Hz), 5.13 (dt, 1H, $J = 1.2, 17.2$ Hz), 5.85 (ddd, 1H, $J = 8.0, 10.4, 17.2$ Hz).

(実施例 2) 2 α 位に置換基を有するビタミンD誘導体の合成

5 実施例 2 で行った反応スキームを下記に示す。



(1) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン - 2 - ヒドロキシメチル - 1, 3, 25 - トリオール ((5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10 - Seco - 5, 7, 10 (19) - cholestatriene - 2 - hydroxymethyl - 1, 3, 25 - triol 化合物 31) の合成

5 シリルエーテル体である化合物 19 (20.0 mg, 39.1 μmol) と式 (I) において、R' が 4 - ヒドロキシ - 4 - メチルペンチル基であるビニルブロミド 30 (20.0 mg, 58.0 μmol) とを トリエチルアミン/トルエン (3:1, 2.0 mL) に溶解し、トリス (ジベンジリデンアセトン) - ジパラジウム (O) - クロロホルム付加物 (4.0 mg, 3.86 μmol) とトリフェニルホスフィン (10.0 mg, 38.1 μmol) を加えた。

10 この溶液を室温で 15 分間攪拌したのち 2 時間還留した。反応液をシリカゲルで濾過し、濾液を濃縮後、薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) でおおまかに精製して無色固体の保護体を得た。得られた不純物を含む保護体はこのまま次の操作を行った。

15 保護体をメタノール (2.0 mL) に溶解し、0°C に冷却したのち (+)-10-カンファー-スルホン酸 (10.0 mg, 43 μmol) を加えた。そのままの温度で 1 時間攪拌したのち室温に戻し、さらに 12 時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、飽和重曹水および飽和食塩水 1.0 mL ずつで 3 回洗浄した。水層を酢酸エチル (2 mL) で 3 回抽出し、先に得られた有機層と合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過、濃縮した。残さを薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン 1:4) で精製し、無色固体の化合物 31 (7.0 mg, 40 %) を得た。

20 $[\alpha]^{20}_D$ 12.95 (c 0.0085, CHCl_3) ; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, J = 6.8 Hz), 2.31 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H, J = 4.4, 12.8 Hz), 2.73 (bs, 1H), 2.84 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 4.47 (bs, 1H), 5.02 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.30 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.98 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.45 (d, 1H, J = 10.8 Hz) ; HREIMS $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_3$ ($\text{M}^+ - \text{H}_2\text{O}$) 計算値 428.3290, 測定値 428.3287.

(2) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン - 2 - (2' - ヒドロキシエチル) - 1, 3, 25 - トリオール ((5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10 - Seco - 5, 7, 10 (19) - chole

tatriene-2-(2'-hydroxyethyl)-1,3,25-triol 化合物32) の合成

化合物31の合成法と同じ方法によりシリルエーテル体である化合物23 (25.0 mg, 47.5 μmol) から無色固体の化合物32 (8.5 mg, 39 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 13.85 (c 0.00722, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.26 (dd, 1H, J = 8.0, 12.8 Hz), 2.53 (bs, 1H), 2.66 (dd, 1H, J = 4.0, 13.2 Hz), 2.83 (m, 1H), 3.79 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 4.37 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 5.02 (d, 1H, J = 1.2 Hz), 5.30 (bs, 1H), 6.01 (d, 1H, J = 10.8 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 10.8 Hz); HREIMS $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{O}_4$ (M^+) 計算値 460.3553, 測定値 460.3557.

(3) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) -9, 10 -セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-(3' -ヒドロキシプロピル) -1, 3, 25 -トリオール ((5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) -9, 10 -Seco-5, 7, 10 (19) -cholestatriene-2-(3' -hydroxypropyl)-1, 3, 25-triol 化合物33) の合成

化合物31の合成法と同じ方法により、シリルエーテル体である化合物28 (25.0 mg, 46.3 μmol) から無色固体である化合物33 (7.2 mg, 33 %) を得た。

$[\alpha]^{20}_D$ 161.29 (c 0.00186, CHCl_3); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 2.25 (dd, 1H, J = 8.4, 13.2 Hz), 2.66 (dd, 1H, J = 4.0, 13.2 Hz), 2.83 (m, 1H), 3.70 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 3.90 (dt, 1H, J = 4.0, 8.0 Hz), 4.38 (d, 1H, J = 3.6 Hz), 5.00 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 5.28 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 6.00 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 6.40 (d, 1H, J = 11.2 Hz)

(4) (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) -9, 10 -セコ-5, 7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-エチル-1, 3, 25 -トリオール ((5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) -9, 10 -Seco-5, 7, 10 (19) -cholestatriene-2-ethyl-1, 3, 25-triol 化合物34) の合成

化合物31の合成法と同じ方法により、enyne体である化合物24 (30.0 mg, 7.5.8 μmol) から無色固体の化合物34 (6.8 mg, 20 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.95 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 2.24 (dd, 1H, J = 8.8, 12.8 Hz), 2.66 (dd, 1H, J = 4.0,

13.2 Hz), 2.83 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.37 (bs, 1H), 4.99 (d, 1H, J= 1.6 Hz), 5.27 (bs, 1H), 6.00 (d, 1H, J= 11.2 Hz), 6.40 (d, 1H, J= 11.2 Hz); HREIMS $C_{29}H_{48}O_3$ (M^+) 計算値 444.3603, 測定値 460.3604.

5 (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10 - セコ - 5, 7, 10 (19) - コレスタトリエン - 2 - プロピル - 1, 3, 25 - トリオール ((5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10 - Seco - 5, 7, 10 (19) - cholestatriene - 2 - propyl - 1, 3, 25 - triol 化合物 3.5) の合成

化合物 3.1 の合成法と同じ方法により、enyne 体である化合物 2.9 (30.0 mg, 7.3.2 μ mol) から無色固体の化合物 3.5 (6.2 mg, 18 %) を得た。

10 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.53 (s, 3H), 0.94 (d, 3H, J= 6.4 Hz), 1.01 (t, 3H, J= 6.8 Hz), 2.24 (dd, 1H, J= 8.8, 12.4 Hz), 2.66 (dd, 1H, J= 4.0, 13.2 Hz), 2.83 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.39 (bs, 1H), 4.99 (d, 1H, J= 1.6 Hz), 5.27 (bs, 1H), 6.00 (d, 1H, J= 11.2 Hz), 6.40 (d, 1H, J= 11.2 Hz); HREIMS $C_{30}H_{50}O_3$ (M^+) 計算値 458.3760, 測定値 458.3755.

15 (試験例 1) ビタミンD レセプター (VDR) への結合試験

ウシ胸腺 1α , 25 - ジヒドロキシビタミンD₃ 受容体をヤマサ醤油株式会社から購入し (10 t. 110431)、1 アンプル (約 2.5 mg) を 0.05 M リン酸 0.5 M カリウム緩衝液 (pH 7.4) 5.5 ml に使用直前に溶解した。各種濃度の 1α , 25 - ジヒドロキシビタミンD₃ または本発明化合物 3.1 ~ 3.5 のエタノール溶液 50 μ l とレセプター溶液 500 μ l (0.23 mg タンパク質) とを室温で 1 時間プレインキュベーションした後、 $[^3H] - 1\alpha$, 25 - ジヒドロキシビタミンD₃ を最終濃度 0.1 nM となるように加えて、4°C で一晩インキュベーションした。

25 結合と非結合の $[^3H] - 1\alpha$, 25 - ジヒドロキシビタミンD₃ を分離するために、反応物をデキストラン被覆チャコールで 4°C で 30 分間処理して遠心分離した (3000 rpm, 10 分間)。その上清 500 μ l を 9.5 ml の ACS - II (Amersham, England) と混合し、放射活性を測定した。

本発明化合物 3.1 ~ 3.5 の VDR への結合性は、50 % 結合阻害濃度を 1α , 25 - ジヒドロキシビタミンD₃ を 100 としたときの比で表し評価した。結果

を表1に示す。

表1

5	化 合 物	結 合 性
10	3 1	2 0
	3 2	7 0
15	3 3	3 0 0
	3 4	4 0
	3 5	2 0

産業上の利用の可能性

本発明の一般式(I) (II)、(III)で表されるビタミンD誘導体はいずれも新規化合物であり、医薬として有用である可能性がある。また、本発明の20化合物は、活性型ビタミンD₃ (即ち、1 α , 25-ジヒドロキシビタミンD₃)の代謝の研究において有用な試薬となりうる可能性がある。

請求の範囲

1. 一般式 (I) :

5

10

15

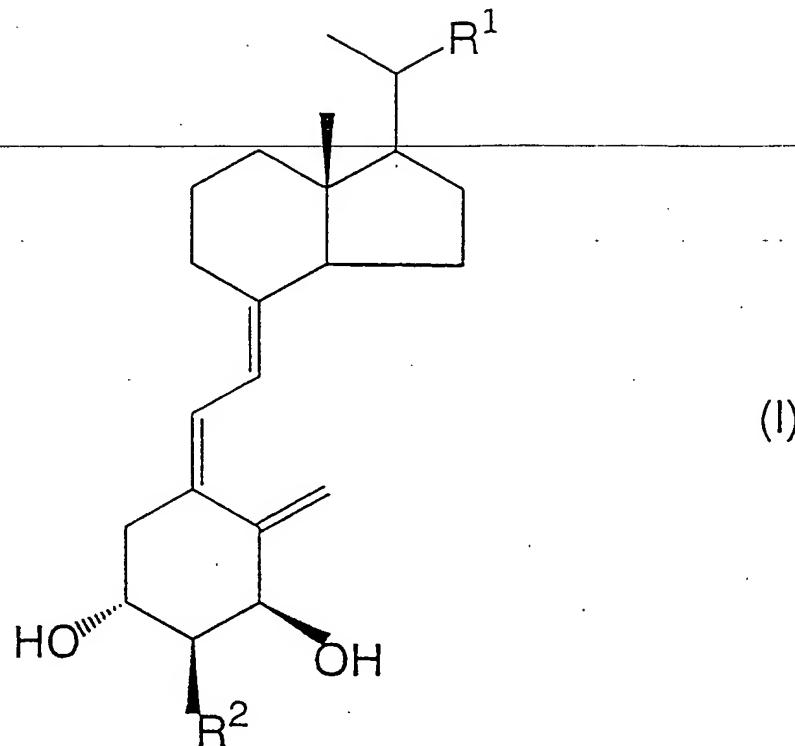
20

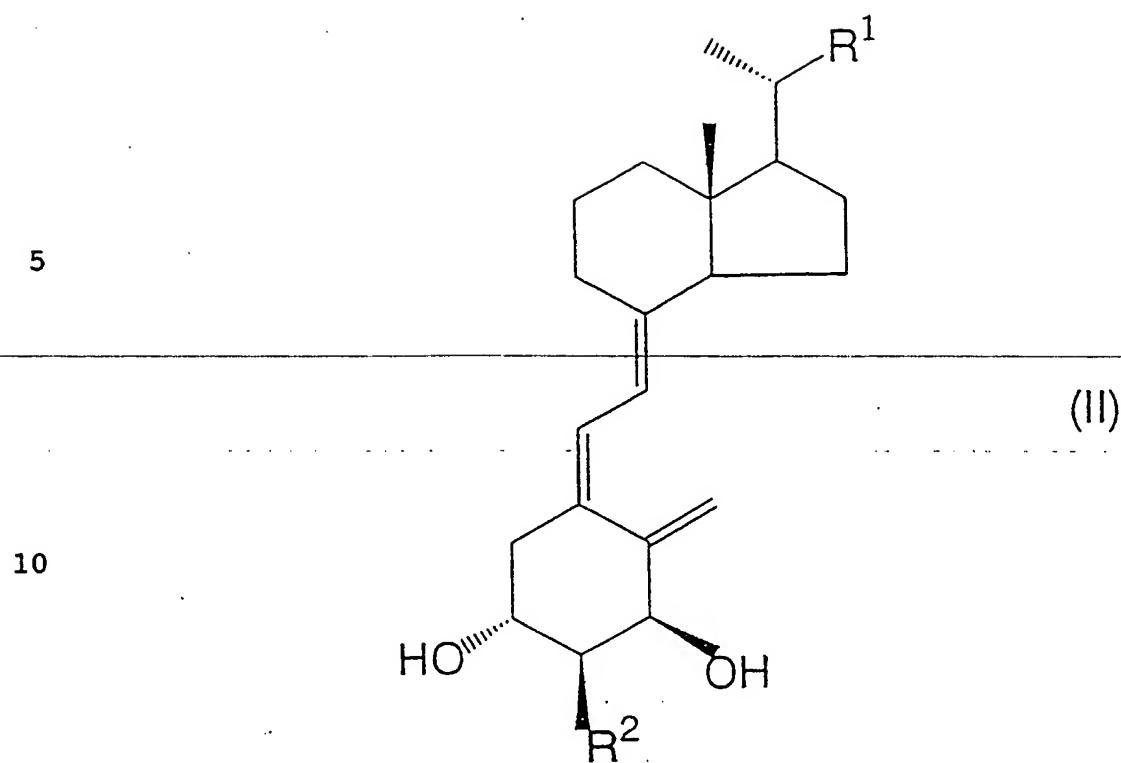
(式中、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい
炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

R²は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、
シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシリルアミノ基から選択される同一ま
たは異なる1個以上で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換
基を有する)

で表されるビタミンD誘導体。

2. 一般式 (II) :



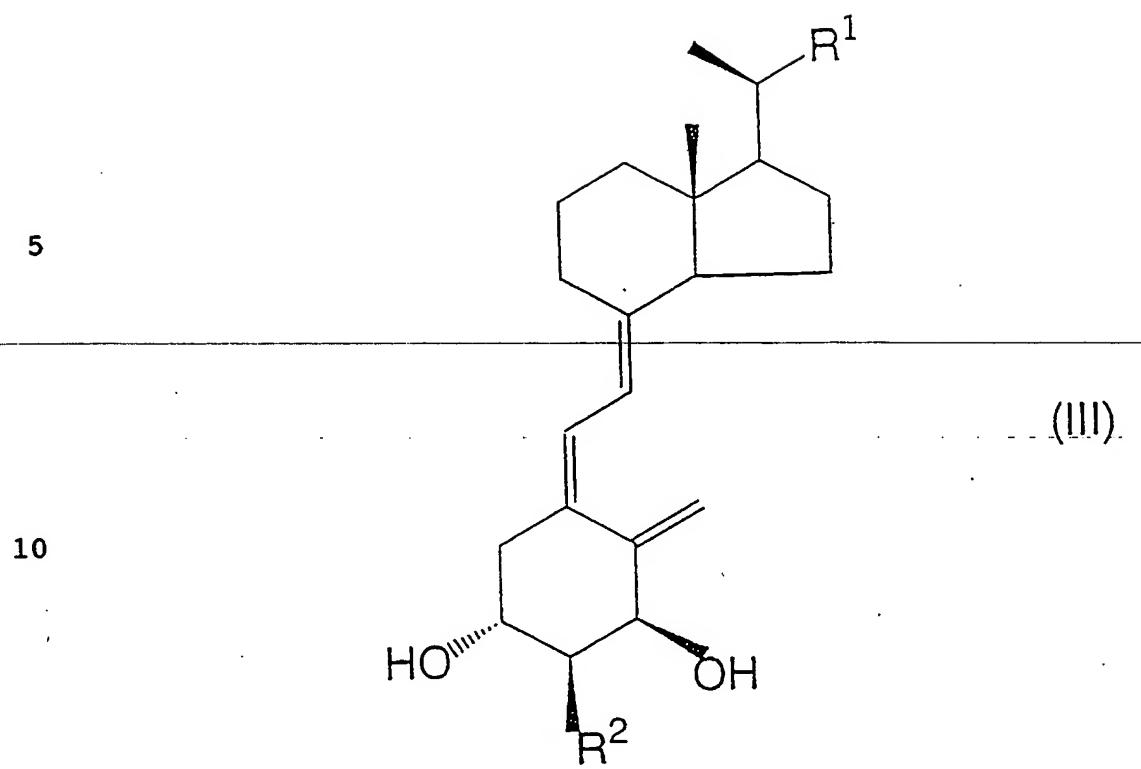


15 (式中、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい
炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

16 R²は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、
シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一ま
たは異なる1個以上で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換
20 基を有する)

で表される請求項1記載のビタミンD誘導体。

3. 一般式 (III) :



15 (式中、R¹は1～3個の水酸基または保護された水酸基で置換されていてもよい
炭素数1～15の飽和脂肪族炭化水素基を表し、

16 R²は炭素数1～10の飽和脂肪族炭化水素基を表し、水酸基、ハロゲン原子、
シアノ基、低級アルコキシ基、アミノ基、アシルアミノ基から選択される同一ま
たは異なる1個以上で置換されていてもよい、ただし炭素数1の場合は必ず置換
20 基を有する)

で表される請求項1に記載のビタミンD誘導体。

4. R²がヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、
ヒドロキシブチル基、ヒドロキシペンチル基、ヒドロキシヘキシル基、エチル基
、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、またはヘキシル基のいずれかである、請
25 求項1から3の何れか1項に記載のビタミンD誘導体。

5. R¹が4-ヒドロキシ-4-メチルペンチル基である、請求項1から4の何
れか1項に記載のビタミンD誘導体。

6. (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5,
7, 10 (19) -コレスタトリエン-2-ヒドロキシメチル-1, 3, 25 -

トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
0 (19) -コレスタトリエン-2 - (2' -ヒドロキシエチル) - 1, 3, 2
5 -トリオール、

5 (5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
0 (19) -コレスタトリエン-2 - (3' -ヒドロキシプロピル) - 1, 3,
25 -トサオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
0 (19) -コレスタトリエン-2 - (4' -ヒドロキシブチル) - 1, 3, 2
5 -トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
0 (19) -コレスタトリエン-2 - (5' -ヒドロキシペンチル) - 1, 3,
25 -トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
15 0 (19) -コレスタトリエン-2 - (6' -ヒドロキシヘキシル) - 1, 3,
25 -トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
0 (19) -コレスタトリエン-2 -エチル-1, 3, 25 -トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
20 0 (19) -コレスタトリエン-2 -プロピル-1, 3, 25 -トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
0 (19) -コレスタトリエン-2 -ブチル-1, 3, 25 -トリオール、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
0 (19) -コレスタトリエン-2 -ペンチル-1, 3, 25 -トリオール、お
25 よび、

(5Z, 7E) - (1S, 2S, 3R, 20R) - 9, 10-セコ-5, 7, 1
0 (19) -コレスタトリエン-2 -ヘキシル-1, 3, 25 -トリオール
から成る群から選択される化合物である、請求項1記載のビタミンD誘導体。

7. 請求項1から6の何れか1項に記載のビタミンD誘導体を有効成分として

含む医薬組成物。

8. カルシウム代謝異常を伴う疾患の治療剤、抗腫瘍剤または免疫調節剤である、請求項 7 に記載の医薬組成物。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/05743

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.C1⁷ C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.C1⁷ C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US, 5877168, A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha), 02 May, 1999 (02.05.99) (Family: none)	1-8
X A	WO, 96/01811, A1 (THE JOHNS-HOPKINS UNIVERSITY), 25 January, 1996 (25.01.96) (Family: none)	1-6 7-8
X	JP, 6-41059, A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 February, 1994 (15.02.94) (Family: none)	1-8
X	ONO, Yoshiyuki et al, "Synthetic studies of vitamin D analogs. XXIV. synthesis of active vitamin D3 analogs substituted at the 2 β -position and their preventive effects on bone mineral loss in ovariectomized rats", Chem. Pharm. Bull., 1997, Vol.45, No.10, pp.1626-1630	1-8
PX	SUHARA, Yoshitomo et al, "Syntheses and biological evaluation of novel 2 α -substituted 1 α , 25-dihydroxyvitamin D ₃ analogues", Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, Vol.10, No.10, pp.1129-1132	1-8

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"&" document member of the same patent family

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

Date of the actual completion of the international search
17 November, 2000 (17.11.00)Date of mailing of the international search report
12 December, 2000 (12.12.00)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl. 7 C07C401/00, A61K31/592, A61P3/02, A61P3/14, A61P35/00, A61P37/02

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US, 5877168, A (Chugai Seiyaku Kabushiki Kaisha) 2.5月. 1999 (02. 05. 99) (ファミリーなし)	1 ~ 8
X	WO, 96/01811, A1 (THE JOHNS-HOPKINS UNIVERSITY)	1 ~ 6
A	25.1月. 1996 (25. 01. 96) (ファミリーなし)	7 ~ 8
X	JP, 6-41059, A (中外製薬株式会社) 15.2月. 1994 (15. 02. 94) (ファミリーなし)	1 ~ 8

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 11. 00

国際調査報告の発送日

12. 12. 00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

本堂 裕司

4 H 9049

印

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C(続き) 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	ONO, Yoshiyuki et al, "Synthetic studies of vitamin D analogs. XXIV. synthesis of active vitamin D ₃ analogs substituted at the 2 β -position and their preventive effects on bone mineral loss in ovariectomized rats", Chem. Pharm. Bull., 1997, Vol. 45 No. 10, p. 1626-1630	1~8
P X	SUHARA, Yoshitomo et al, "Syntheses and biological evaluation of novel 2 α -substitute d 1 α ,25-dihydroxyvitamin D ₃ analogues", Bioorg. Med. Chem. Lett., 2000, Vol. 10 No. 10, p. 1129-1132	1~8